

Doppler ultralyd av arteria uterina

Har undersøkelsen relevans i klinisk praksis?

Katri Elina Arola



Masteroppgave ved Institutt for helse og samfunn
Avdeling for helsefag/Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2011

Studie av doppler ultralyd av arteria uterina. Har undersøkelsen relevans i klinisk praksis?

© Forfatter Arola, Katri Elina

År 2011

Tittel Doppler ultralyd av arteria uterina. Har undersøkelsen relevans i klinisk praksis?

Forfatter Katri Elina Arola

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Ved et normalt svangerskap skjer det omfattende fysiologiske endringer i maternelle spiralarterier i uterus i forbindelse med placentautvikling. Disse fysiologiske hendelsene er grunnleggende for etablering av normal uteroplacentær blodsirkulasjon, og en av forutsetningene for normal placentafunksjon. En velfungerende placenta er avgjørende for normal fosterutvikling og tilvekst hos foster i svangerskapet.

Obstetrisk ultralyd er en ikke-invasiv metode som gir informasjon om fosterets trivsel. Doppler ultralyd benyttes i økende grad innen obstetrikken for registrering av blodgjennomstrømning i ulike føtale og placentære blodkar. Doppler ultralyd av arteria uterina gir informasjon om uteroplacentær blodsirkulasjon. Ved å måle blodstrømhastighet i uterine arterier kan motstand i den perifere blodsirkulasjonen på den maternelle siden av placenta evalueres. Økt vaskulær motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen anses som en unormal utvikling som er assosiert med komplikasjoner i svangerskapet.

I obstetrikken er doppler ultralyd av arteria uterina en omstridt undersøkelse og det er delte meninger om undersøkelsens kliniske nytteverdi. En av hensiktene med undersøkelsen er å identifisere gravide som har økt risiko for komplikasjoner. Ved hjelp av denne undersøkelsen kan en på et tidlig tidspunkt i svangerskapet identifisere gravide som trenger utvidet oppfølging i svangerskapet.

Ved Avdeling for fostermedisin ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, er doppler ultralyd av arteria uterina et ledd i utredningen av risikogravide. Undersøkelsens primære målgruppe er flergangsgravide som har hatt et tidligere svangerskap komplisert med preeklampsi, hypertensjon, vekstrestriksjon (avvikende tilvekst hos foster), placentaløsning eller intrauterin fosterdød (hypertensive sykdommer og komplikasjoner).

Problemstillingen med studien var å evaluere i hvilken grad er doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 er egnet til å forutsi unormalt svangerskapsutfall hos risikogravide.

Teoretisk forankring i oppgaven er basert på nåværende kunnskap om svangerskapets fysiologi samt patogenesen for unormal svangerskapsutvikling.

Metoden er kvantitativ med retrospektivt kohort-design. Utvalget av studien omfatter 197 risikogravide som ble undersøkt med doppler ultralyd av arteria uterina i andre trimester ved Avdeling for fostermedisin ved Oslo universitetssykehus, Ullevål, i 2007–2008. Unormalt svangerskapsutfall var definert som ”early onset” preeklampsi, ”late onset” preeklampsi, vekstrestriksjon, hypertensjon og komplikasjoner generelt (alle de ovennevnte komplikasjonene).

Resultatene tyder på at doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 var best egnet til å predikere ”early onset” preeklampsi og i noe mindre grad vekstrestriksjon og komplikasjoner generelt. Undersøkelsen er egnet til å forutsi disse komplikasjonene. Doppler ultralyd av arteria uterina er derimot ikke egnet til å forutsi ”late onset” preeklampsi og hypertensjonutvikling (forverring av kronisk hypertensjon og svangerskapshypertensjon). Selv om undersøkelsen hadde noe lave prediksjonsverdier for ”early onset” preeklampsi, vekstrestriksjon og komplikasjoner generelt, kan undersøkelsen likevel gi mer informasjon om risiko for disse komplikasjonene enn kun den kliniske bakgrunnsrisikoen hos risikogravide. Undersøkelsen kan gi minst like viktig informasjon om ”ikke sykdomsutvikling” hos risikogravide. Risikoen for komplikasjonsutvikling ble redusert dersom normalt motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen ble avdekket ved undersøkelsen (høye negative prediktive verdier).

Konklusjon med studien er at Doppler ultralyd av arteria uterina har en klinisk nytteverdi og bør dermed benyttes i større grad som ledd i oppfølging av risikogravide i svangerskapsomsorgen.

Abstract

In a normal pregnancy maternal spiral arteries in the uterus undergo physiological changes that transform these narrow arteries into large diameter vessels with a low resistance to flow. These physiological changes occur in the first trimester and continue into early second trimester of the pregnancy. This process is fundamental for the establishment of normal uteroplacental blood circulation and is the basis for normal placental function. Normal fetal development and growth is dependent on normal function of the placenta.

Ultrasound is a valuable, non-invasive tool to assess fetal well-being in utero. Doppler ultrasound is increasingly used in obstetrics for the evaluation of the fetal and uteroplacental blood circulation. Doppler ultrasound of the uterine arteries provides information on the uteroplacental circulation by measuring blood velocities in the uterine arteries such that the resistance to flow on the maternal side of the placenta can be evaluated. An increased vascular resistance in these arteries might reflect an abnormal placentation in early pregnancy. As a result of this process the blood flow to the placenta is reduced, which may lead to complications later in the pregnancy.

At the department of fetal medicine in Oslo University Hospital, Ullevål, uterine artery Doppler in pregnancy week 24 is an ultrasound examination offered to women with previous complications (hypertensive disorders and other placental complications). The purpose of this examination is to identify women who are at increased risk of developing complications later in pregnancy. By identifying these high-risk pregnancies a scheduled follow-up can be offered.

The aim of this study was to assess the value of second trimester uterine artery Doppler ultrasound in predicting adverse pregnancy outcome in high-risk women.

The theoretical background in this written assignment is based on current knowledge of the physiology of normal pregnancy and of hypertensive/placental disorders of pregnancy.

Material and methods A retrospective cohort study. One hundred and ninety-seven high-risk women were included over a 2-year period (2007–2008). They were examined by Doppler ultrasound of the uterine arteries in second trimester as part of clinical practice in Oslo University Hospital, Ullevål. Primary outcome measures in this study were: early onset pre-

eclampsia, late onset pre-eclampsia, hypertension, intrauterine growth restriction and “all outcomes” (early onset pre-eclampsia, late onset pre-eclampsia, hypertension, intrauterine growth restriction).

Results There was a significant association between abnormal uterine artery Doppler measurement and the following outcomes: early onset pre-eclampsia, intrauterine growth restriction and “all outcomes”. This study suggest that uterine artery Doppler can be used as a test to predict early-onset pre-eclampsia, intrauterine growth restriction and “all outcomes”, but not late-onset pre-eclampsia and hypertension. Uterine artery Doppler had better diagnostic ability to predict early-onset pre-eclampsia than intrauterine growth restriction and “all outcomes”. Although uterine artery Doppler has low positive predictive values when detecting early-onset pre-eclampsia, intrauterine growth restriction and “all outcomes” this examination can provide more information about risk of complications than clinical background alone in a population of high-risk women. In addition, uterine artery Doppler has a good diagnostic ability to predict normal “pregnancy outcome” with high negative predictive values. Women with normal blood flow in the uteroplacental circulation had a low risk of complications in pregnancy.

Conclusion Doppler ultrasound of the uterine arteries is a useful tool for the evaluation of women at high risk of uteroplacental circulation abnormalities. The use uterine artery Doppler ultrasound in second trimester has clinical importance in identifying those of developing hypertensive complications in the present pregnancy. Uterine artery Doppler ultrasound should be used as part of clinical practice in obstetrics in women at high risk of hypertensive disorders and other placental complications.

Forord

Å arbeide med masteroppgaven har vært en lærerik prosess, men også en utfordrende periode i mitt liv. Jeg hadde aldri kommet i mål uten hjelp og støtte underveis. Derfor er det flere jeg ønsker å takke.

Først og fremst vil jeg takke mine veiledere seksjonsoverlege, dr. med Lillian Nordbø Berge ved kvinneklinikken, Oslo Universitetssykehus, Ullevål, og jordmor, førsteamanuensis, dr.philos Eva Tegnander ved Norges teknisk-naturvitenskapelig universitet og Nasjonalt senter for fostermedisin, St. Olavs Hospital, Trondheim. Deres engasjement og profesjonelle veiledning har betydd mye for meg. En stor takk rettes til professor, forskningsrådgiver, overlege, dr.med Annetine Staff ved kvinneklinikken ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, som har stilt opp når gode råd trengtes.

Jeg ønsker å takke mine nærmeste jordmorledere ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, enhetsleder Ragnhild Kinge og seksjonsleder Grethe Gaarder Næsje. Dere har vist meg mye ”good will” gjennom hele studietiden og tilrettelagt slik at det var mulig å gjennomføre mastergrad i helsefag.

Jeg er takknemlig for all støtte jeg har fått av alle mine kolleger ved svangerskapspoliklinikken/avdeling for fostermedisin. En spesiell takk rettes til jordmor Unni Haga Henriksen, Marit Johnsen, Wenche Johnsen og Inger-Ann Namtvedt som sammen med meg har utført dopplermålingene av arteria uterina.

Til slutt takker jeg mine nærmeste venner og familie for all støtte jeg har fått under studietiden.

Dette ble sagt for lenge siden av Christian Andreas Doppler (1803–1853): ”I still hold the trust - indeed, stronger than ever before - that in course of time, this theory will serve astronomers as a welcome help to probe the happenings of the universe, at times when they feel deserted by all other methods“.

Oslo, den 23. mai 2011

Katri Elina Arola

Liste over figurer, tabeller og vedlegg

Figur 1 Blodkar i uterus under svangerskapet

Figur 2 Uterinhule med fosteret, placenta og navlestrengen

Figur 3 Fremstilling av spiralarterier hos en ikke-gravid, ved preeklampsi og i et normalt svangerskap

Figur 4 Sykdomsutvikling – totrinnsprosess

Figur 5 Dopplereffekt

Figur 6 Dopplereffekt ved hastighetsmåling av blodstrøm i et blodkar

Figur 7 Spektraldoppler ultralyd

Figur 8 Doppler kompleks og matematiske formler for dopplerindekser

Figur 9 Spektraldoppler av arteria uterina. En normal dopplerkurve av arteria uterina i svangerskapsuke 20

Figur 10 Matematisk formel for pulsilitetsindeks og notchindeks

Figur 11 Spektraldoppler av arteria uterina. En Dopplerkurve med synlig tidlig diastolisk notch i svangerskapsuke 25

Figur 12 Forekomst av et normalt og unormalt dopplerfunn i arteria uterina i utvalget

Figur 13 Svangerskapsutfall i utvalget

Figurer 14–16 Forekomst av “early onset” preeklampsi hos kvinner med et unormalt og et normalt dopplerfunn ved undersøkelsen, mean PI, tidlig diastolisk notch og AUS som dopplerparameter

Figurer 17–19 Forekomst av ”late onset” preeklampsi hos kvinner med et unormalt og normalt dopplerfunn ved undersøkelsen, mean PI, tidlig diastolisk notch og AUS som dopplerparameter

Figurer 20–22 Forekomst av vekstretardasjon hos kvinner med et unormalt og normalt dopplerfunn ved undersøkelsen, mean PI, tidlig diastolisk notch og AUS som dopplerparameter

Figurer 23–25 Forekomst av hypertensjon hos kvinner med et unormalt og normalt dopplerfunn ved undersøkelsen, mean PI, tidlig diastolisk notch og AUS som dopplerparameter

Figurer 26–28 Forekomst av komplikasjoner hos kvinner med et unormalt og normalt dopplerfunn ved undersøkelsen, mean PI, tidlig diastolisk notch og AUS som dopplerparameter

Tabell 1 Arteria uterina skår (AUS)

Tabell 2 Golden standard test

Tabell 3 Risikobakgrunn for utvalget

Tabell 4 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for prediksjon av ”early onset” preeklampsi

Tabell 5 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for prediksjon av ”late onset” preeklampsi

Tabell 6 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for prediksjon av vekstrestriksjon

Tabell 7 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for prediksjon av hypertensjon

Tabell 8 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for prediksjon av komplikasjoner

Vedlegg 1 Ultralydskjemaet

Medisinske uttrykk og forkortelser

Abruptio placentae morkakeløsning, morkake løsner fra livmorveggen før barnet er født

Aggregasjon sammenklumping (av blodplater), normalt for å stanse blødning, unormalt ved blodpropp

Antiaggregerende stoff som hindrer blodplatene i å klumpe seg sammen

AUS arteria uterina skår, kombinerer to dopplerparametre, og gir informasjon om blodsirkulasjonsforhold på den maternelle siden av placenta

BFC blood flow class, gir informasjon om blodsirkulasjonsforhold på den føtale siden av placenta (Dopplermåling fra navlestrengsarterien)

Desidua del av endometrium (livmorslimhinnen) som kalles desidua i svangerskapet

Embryo benevnelse på fosteret fra begynnelse av svangerskapet t.o.m svangerskapsuke 8

Endotel cellelag som dekker innsiden av blodårene. Endotelceller produserer substanser som får blodårenes glatte muskelceller til å trekke seg sammen eller utvide seg

HELLP syndrome (Hemolyse, Elevated enzym, Low Platelets) alvorlig form av preeklampsiutvikling

Hypoksi oksygenmangel

Inhibitor noe som hemmer, motvirker

Intrauterin inne i livmoren

Implantasjon prosess i tidlig fase av svangerskapet når en befruktet eggcelle (zygote) fester seg i livmorslimhinnen

IUGR (intrauterin growth restriction) vekstrestriksjon

LH ratio likelihood ratio, sannsynlighetsrate. **Positiv likelihood ratio** sier noe om hvor stor sannsynlighet er for at en finner et positivt testresultat hos et individ som har sykdom sammenlignet med et individ som har et positivt testresultat, men er frisk. Tilsvarende sier **negativ likelihood ratio** noe om hvor stor sannsynlighet er for at en finner et negativt

testresultat hos et individ som er frisk sammenlignet med et individ som har et negativt testresultat, men er syk

Minuttvolum hjertets slagvolum x hjertefrekvens

Normotensiv et normalt blodtrykk

NPV negativ prediktiv verdi, sier noe om sannsynligheten for sykdomsutvikling ved et negativt testresultat

Obstetrikk fødselsvitenskap

Oksidativt stress en tilstand der det finnes ubalanse mellom produksjon av frie radikaler (oksygenradikaler) og antioksidant systemet. Antioksidanter motvirker frie oksygenradikaler og beskytter mot skade i det biologiske materialet (celleskade)

Perinatal en periode rundt fødsel, gjelder fra svangerskapsuke 28 til en uke etter fødsel (barnets 7 første levedøgn)

PI pulsilitetsindeks, Dopplerparameter

Placenta morkake

Placentainsuffisiens morkakesvikt, en dålig fungerende morkake

Placentaseng del av desidua og myometrium (livmorens muskuløse vegg) som ligger under placenta

PLS placenta skår som kombinerer AUS og BFC, og gir informasjon om blodsirkulasjonsforhold både på den maternelle og på den føtale siden av placenta

PPV positiv prediktiv verdi, sier noe om sannsynligheten for sykdomsutvikling ved et positivt testresultat

Preeklampsi svangerskapsforgiftning

Preterm fødsel for tidlig fødsel, før 37 fullgåtte svangerskapsuker

Prostacyklin stoff som blant annet påvirker veggen i blodårene

RI resistensindeks, Dopplerparameter

ROC (Reciever Operating Characteristic) en kurve som kombinerer testens sensitivitet og spesifisitet, og beskriver testens diskriminasjonsevne for å skille ”de sanne positive” fra ”de falske positive”

RR relativ risiko, et forholdstall som forteller om hvor mye større er sannsynlighet for sykdomsutvikling i én gruppe i forhold til en annen gruppe

Seccio caesarea keisersnitt

SGA (small for gestational age) lav fødselsvekt i henhold til svangerskapslengde

Svangerskaphypertensjon svangerskapsindusert forhøyet blodtrykk

Trimester svangerskapet deles i tre månedersperioder (litt varierende definisjoner på uker i litteratur). Første trimester omfatter de første ukene opptil 13 uker og 6 dager, beregnet fra 1. dag etter siste menstruasjon. Andre trimester fra fullgatte 14 uker til 27 uker og 6 dager. Tredje trimester begynner fra fullgatte 28 uker og varer resten av svangerskapet

Trombocytter blodplater

Tromboksen stoff som blant annet påvirker veggen i blodårene

Uterus livmor

Vasoaktive substanser stoffer i blodsirkulasjon som får blodårer til å trekke seg sammen (**vasokontraherende**, som medfører nedsatt blodgjennomstrømning) eller utvide seg (**vasodilaterende**) med økt blodgjennomstrømning til følge

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
2	Presentasjon av problemstilling	3
2.1	Problemstilling og begrensing	3
3	Teori	4
3.1	Ultralyd i svangerskapsomsorgen i Norge.....	4
3.2	Svangerskapets fysiologi	6
3.2.1	Trofoblastinvasjon i de maternelle spiralarteriene	7
3.3	Hypertensjon i svangerskapet.....	11
3.3.1	Preeklampsi	11
3.3.2	Kronisk hypertensjon og svangerskapshypertensjon	16
3.3.3	Intrauterin vekstrestriksjon.....	18
3.3.4	Placentaløsning og intrauterin fosterdød.....	20
3.4	Doppler ultralyd av arteria uterina ved evaluering av uteroplacentær blodsirkulasjon 22	
3.4.1	Doppler ultralyd	22
3.4.2	Doppler ultralyd av arteria uterina	25
4	Metode.....	37
4.1	Studiedesign og hensikt	37
4.2	Tilgang til forskningsfeltet og etikk	37
4.3	Innsamling av datamaterialet.....	38
4.4	Utvalget	38
4.4.1	Inklusjonskriterier	38
4.4.2	Ekklusjonskriterier.....	39
4.4.3	Representativt utvalg.....	39
4.5	Målemetoder og variable	40
4.5.1	Målevariabel, dopplerparameter.....	40
4.5.2	Svangerskapsutfall, utfallsvariabler	41
4.6	Statistiske metoder og analyser	43
4.6.1	Bivariate analyser – sammenheng mellom to variabler	43
4.6.2	Bayesiansk statistikk	44
5	Resultater av datamaterialet	47
5.1	Beskrivende statistikk.....	47

5.1.1	Utvalget	47
5.2	Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse	49
5.2.1	Prediksjon av “early onset“ preeklampsi.....	49
5.2.2	Prediksjon av “late onset” preeklampsi.....	52
5.2.3	Prediksjon av vekstrestriksjon.....	55
5.2.4	Prediksjon av hypertensjon	58
5.2.5	Prediksjon for svangerskapskomplikasjoner	60
6	Diskusjon.....	63
6.1	Studieresultater	63
6.1.1	Dopplerparameter	68
6.1.2	Studiemetodikk.....	70
6.1.3	Konklusjon	74
	Litteraturliste	76
	Vedlegg	91

1 Innledning

For de fleste kvinner er et svangerskap en fysiologisk prosess som fører til fødsel av et friskt og normalt stort barn til termin. Verdens helseorganisasjon anslår at omtrent 25 % av alle gravide har en kjent risikofaktor eller svangerskapsrelatert tilstand som medfører behov for utvidet oppfølging for å sikre at svangerskapet utgjør minst mulig risiko for kvinnen og fosteret (WHO 2002).

Begrepet risikogravide omfatter kvinner med ulike risikobakgrunn og/eller tilstander som har utviklet seg i svangerskapet. I oppgaven begrenses begrepet til å gjelde gravide som har kronisk hypertensjon eller tidligere obstetrisk sykehistorie med preeklampsi, vekstrestriksjon, svangerskapshypertensjon, placentaløsning eller intrauterin fosterdød.

I obstetrikken blir ultralyd i økende grad benyttet som overvåkningsmetode. Ultralyd er en ikke-invasiv metode som gir informasjon om fosterets utvikling og trivsel. Ved hjelp av doppler ultralyd kan blodstrømhastigheter evalueres både i den føtale og den uteroplacentære blodsirkulasjonen. Doppler ultralyd av arteria uterina er en undersøkelse som anvendes for å evaluere blodsirkulasjonen på den maternelle siden av placenta. Mye tyder på at økt motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen kan være et resultat av unormal placentautvikling tidlig i svangerskapet, noe som kan ha innvirkning på placentafunksjonen. En dårlig fungerende placenta (placentainsuffisiens) er assosiert med utvikling av hypertensive sykdommer og komplikasjoner i svangerskapet. På verdensbasis er disse tilstandene blant de ledende årsakene til sykdom og dødlighet både hos foster og mor under svangerskapet.

Siden doppler ultralyd av arteria uterina kan gi informasjon om den uteroplacentære blodsirkulasjonen, har interessen i fagmiljøet vært rettet mot undersøkelsens evne til å forutsi komplikasjoner der årsaken kan ligge i unormal placentautvikling tidlig i svangerskapet. Siden midten av 1980-tallet har det blitt publisert en rekke studier om dette temaet, men undersøkelsens kliniske verdi innen obstetrikken debatteres fortsatt.

I Norge blir doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 i noen grad benyttet for å predikere komplikasjonsutvikling. Ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, inngår dette som et ledd i utredningen av risikogravide. Ved undersøkelsen kan en identifisere gravide som har økt motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen og som dermed trenger en målrettet svangerskapsoppfølging.

I fagmiljøet er det delte meninger om undersøkelsens kliniske nytteverdi. Hvilken betydning har doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 hos gravide som i utgangspunktet har en økt risiko for hypertensive sykdommer og komplikasjoner i svangerskapet? Min hensikt med oppgaven har vært å finne ut om anvendelsen i klinisk praksis kan forsvares.

I forbindelse med masteroppgaven ble det utført en retrospektiv studie der materialet bestod av de gravide som ble undersøkt med doppler ultralyd av arteria uterina i perioden 2007–2008 ved Avdeling for fostermedisin ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål.

Oppgaven er inndelt i fem hovedkapitler: problemstilling, teori, metode, resultater, diskusjon og konklusjon.

2 Presentasjon av problemstilling

2.1 Problemstilling og begrensing

Med denne studien, som er gjennomført i forbindelse med masteroppgaven, søker jeg svar på følgende:

I hvilken grad er doppler ultralydundersøkelse av arteria uterina i svangerskapsuke 24 egnet til å predikere unormalt svangerskapsutfall hos risikogravide?

Problemstillingen er begrenset til undersøkelsens diagnostiske evne til å forutsi utvikling av hypertensive sykdommer og komplikasjoner i svangerskapet. Bayesiansk statistikk blir benyttet for å besvare problemstilling. Ved analyser blir det brukt tre ulike doppler parametre; pulsilitetsindeks (PI), tidlig diastolisk notch og arteria uterina skår (AUS). Hensikten er å evaluere prediksjonsverdien av den enkelte dopplerparameter for dette formålet.

3 Teori

3.1 Ultralyd i svangerskapsomsorgen i Norge

Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi (bioteknologiloven) regulerer til en viss grad bruk av ultralyd i svangerskapet (Helse- og omsorgsdepartementet 2003). Denne loven skiller bruk av ultralyd mellom fosterdiagnostikk og ultralyd som ledd i den alminnelige svangerskapsomsorgen (ibid). Etter at bioteknologiloven trådte i kraft i 2003, ble det utarbeidet nasjonale veiledende retningslinjer for bruk av ultralyd i svangerskapet (Sosial- og helsedirektoratet 2004).

Nåværende retningslinjer for svangerskapsomsorgen er utgitt av Sosial- og helsedirektoratet i 2005. Svangerskapsomsorgen omfatter det totale tilbudet som gis til gravide gjennom hele svangerskapet og arbeidet kan betraktes som helsefremmende og sykdomsforebyggende (Sosial- og helsedirektoratet 2005). Alle undersøkelser som utføres i svangerskapet har til hensikt å sikre at svangerskapet utgjør minst mulig risiko for kvinnen og fosteret (ibid).

Svangerskapskontroller utføres hovedsakelig av jordmødre og fastleger i primærhelsetjenesten. I retningslinjene anbefales det ni kontroller i svangerskapet, og en av kontrollene er ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 18. Undersøkelsen er definert som ledd i den alminnelige svangerskapsomsorgen og er ikke lagt under bioteknologiloven. På landsbasis finnes det ulike modeller for organisering av ultralyd i svangerskapsuke 18, men undersøkelsen foregår hovedsakelig ved avdelinger som er knyttet til fødeinstitusjon. Ultralydundersøkelsen utføres stort sett av jordmødre som har en ultralydutdanning innen obstetrikk og hos enkelte spesialister i fødselshjelp og kvinnesykdommer.

Siden 1986 har ultralyd i svangerskapsuke 18 vært et offentlig tilbud til alle gravide. Formålet med undersøkelsen er å estimere termin dato basert på fosterets størrelse, få informasjon om antall foster og fosterets anatomisk utvikling samt placentas beliggenhet (Norges forskningsråd, konsensuskonferanse 1995). Implisitt er en av hensiktene med undersøkelsen å fange opp gravide som trenger oppfølging i svangerskapet utover det vanlige tilbudet i primærhelsetjenesten.

Ultralyd i første trimester (fra svangerskapsuke 11+0 til 13+6) er definert som fosterdiagnostikk og er regulert av bioteknologiloven (Helse- og omsorgsdepartementet

2003). Ved undersøkelsen ser en etter ultralydmarkører som kan tyde på utviklingsavvik hos foster, inkludert kromosomavvik og strukturelle misdannelser (Blaas og Eik-Nes 2010). Nakkeoppklaring (nuchal translucency) er en slik markør, som kombinert med blodprøver og mors alder kan benyttes for å vurdere risikoen for kromosomavvik hos foster (Sosial- og helsedirektoratet 2004). I motsetning til andre vestlige land er dette et offentlig tilbud som kun gjelder gravide med økt risiko for utviklingsavvik hos foster i det aktuelle svangerskapet, for eksempel på grunn av alder over 38 år. Bioteknologiloven er under evaluering i disse dager og det diskuteres om ultralyd i første trimester bør innføres som et offentlig tilbud til alle gravide i Norge.

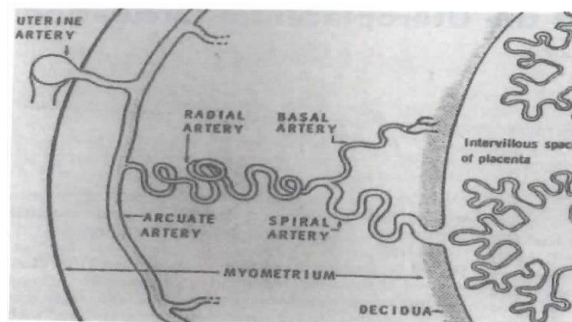
I følge retningslinjer for bruk av ultralyd i svangerskapet, er undersøkelse på medisinsk indikasjon definert som ledd i den alminnelige svangerskapsomsorgen (Sosial- og helsedirektoratet 2004). Dette gjelder i høy grad kvinner med økt risiko for komplikasjonsutvikling i det aktuelle svangerskapet. Svangerskapsoppfølging hos disse skjer i samarbeid mellom primærhelsetjenesten og spesialavdeling med høyere kompetansenivå (svangerskapspoliklinikk eller avdeling for fostermedisin ved sykehus).

Ultralydestimering av tilvekst hos foster og dopplermålinger av placentas og fosterets blodsirkulasjon brukes for å kontrollere om svangerskapet forløper normalt. I de tilfellene utviklingen avviker fra det normale, kan dette oppdages på et tidlig tidspunkt slik at tiltak kan iverksettes for å hindre utvikling av alvorlige komplikasjoner som kan true kvinnens og fosterets/barnets helsetilstand.

Doppler ultralyd av arteria uterina er en ultralydundersøkelse som kan benyttes for å evaluere blodsirkulasjonen på den maternelle siden av placenta. Undersøkelsen gir informasjon om placentafunksjonen, og metoden blir benyttet hos risikogravide til å predikere utvikling av hypertensive sykdommer og komplikasjoner i svangerskapet. Doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 brukes ikke systematisk i svangerskapsomsorgen på grunn av usikkerhet om undersøkelsens kliniske verdi.

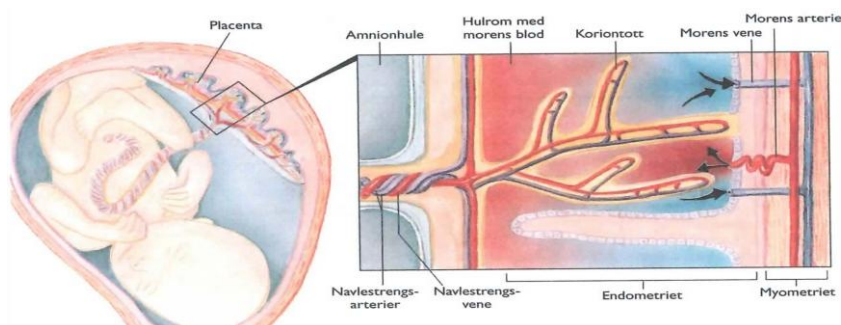
3.2 Svangerskapets fysiologi

Ved et normalt svangerskap skjer det omfattende hemodynamiske og kardiovaskulære forandringer i kvinnekroppen. Endringene begynner tidlig i første trimester, fortsetter gjennom svangerskapet og er reversible etter fødsel (Sibai og Frangieh 1995). Den sirkulatoriske omstillingen innebærer økning av blodvolum, hjertets minuttvolum, lavere blodtrykk og nedsatt perifer karmotstand. Dette bidrar til at blodgjennomstrømningen i uterus øker i svangerskapet (Nisell 2008a). I uterine arterier (figur 1), som er hovedansvarlig for blodtilførsel til uterus, øker blodgjennomstrøm fra 50 ml/min i første trimester til 700 ml/min ved termin (Metcalf *et al.* 1955, Assali *et al.* 1960). Av det totale blodvolumet i uterus går ca 80–90 % til placentasirkulasjonen og resten til desidua og myometriet i uterus (Nisell 2008a). De sirkulatoriske endringene er en forutsetning for at det voksende fosteret får jevn tilførsel av næringsstoffer gjennom hele svangerskapet (Matthiesen 2008).



Figur 1 Blodkar i uterus under svangerskapet (Maulik 2005)

Placenta (morkaken) er et platelignende organ som utgjør kontakten mellom mor og foster gjennom svangerskapet. Placenta har en rekke fysiologiske funksjoner som er avgjørende for fosterets utvikling, funksjoner som overtas av barnets nyrer, lunger, endokrine kjertler og mage- og tarmkanal etter fødsel (Jansson 2008). En normal fungerende placenta bidrar til en effektiv og selektiv stoffutveksling mellom morens og fosterets blodsirkulasjon. Under svangerskapet er det voksende fosteret avhengig av en jevn tilførsel av ulike næringsstoffer, hormoner og oksygen, samtidig som karbondioksyd og andre avfallsstoffer fjernes fra fosterets blodsirkulasjon (Sand *et al.* 2005).



Figur 2 Uterinhulen med fosteret, placenta og navlestrengen. Snittet gjennom placenta viser hvordan fosterets blod sirkulerer i koriontottene i det intervilløse rom av placenta (Sand *et al.* 2005).

Placenta består av vev som er av både føtal og maternell opprinnelse (figur 2). Fosterhinnene (korion og amnion) og navlestreng er av føtal opprinnelse og kalles placenta føtalis. Desidua basalis utgjør den maternelle delen av placenta (placenta maternalis). Mellom placenta maternalis og føtalis ligger det intervilløse rommet hvor stoffutvekslingen mellom den maternelle og føtale blodsirkulasjonen skjer via koriontottene, hovedsakelig ved diffusjon, men aktiv transport forekommer også mellom kretsløpene (Brody 1989, Sand *et al.* 2005).

I forbindelse med placenta utvikling (placentering) foregår omfattende endringer i spiralarteriene i uterus. Spiralarteriene er endearterier av uterine arterier i det øverste lag av endometriet (livmorslimhinnen, som kalles desidua i svangerskapet) og danner de arterielle åpningene fra den maternelle siden til det intervilløse rom i placenta (figur1) (Lyll 2003).

Fysiologiske endringer i spiralarteriene i forbindelse med placenta utvikling ("physiologic changes" eller "physiologic transformation") ble første gang beskrevet av Bronsens og medarbeidere i 1967 (Espinoza *et al.* 2006). En vellykket omforming av spiralarteriene er avgjørende for normal placentering, etablering av normal uteroplacenta blodsirkulasjon og normal placenta funksjon gjennom hele svangerskapet (Jauniaux *et al.* 2000, Brosens *et al.* 2002, Maltau og Øian 2004). Som følge av denne prosessen etableres en stor kontaktflate mellom fosterets og morens blodsirkulasjon for å sikre effektiv stoffutveksling (Jansson 2008).

3.2.1 Trofoblastinvasjon i de maternelle spiralarteriene

Trofoblastceller som er av føtal opprinnelse, er de aller første cellene som differensieres fra det befruktede egget (zygoten) (Goldman-Wohl og Yagel 2002). Under implantasjon består zygoten av indre og ytre cellemasse der embryoet utvikles fra den indre cellemassen og trofoblastceller differensieres og prolifererer fra den ytre cellemassen (Blaas og Maltau 2004).

Trofoblastceller er "byggesteiner" for placenta (Austgulen 2004). Det finnes to hovedtyper; villøse og ekstravilløse trofoblastceller (Anin *et al.* 2004). Ekstravilløse trofoblaster eller invasive trofoblaster er de cellene som invaderer spiralarteriene og omfatter alle de trofoblastcellene som finnes utenfor en korionvillus i det intervilløse rom av placenta (Khong 2004, Lyll 2006). Under placentering blir spiralarteriene invadert av to undergrupper av trofoblastceller; interstitielle og endovaskulære cytotrofoblastceller (Goldman-Wohl og Yagel 2002).

Trofoblastinvasjon i spiralarteriene forekommer i et begrenset område, nemlig den delen av desidua og myometriet som ligger under placenta (placentasengen) (Lyll 2003). Det antas at alle spiralarteriene (ca. 100–150) i placentasengen gjennomgår de fysiologiske endringene, men mer omfattende i den sentrale enn i de laterale delene (Pinjenborg *et al.* 1980, Pinjenborg *et al.* 1981, Lyll 2003). Kunnskapen om de komplekse molekulære og cellulære mekanismer som styrer denne prosessen, er begrenset. Det antas at immunologiske mekanismer spiller en avgjørende rolle ved regulering av trofoblastinvasjonen i det maternelle vevet (Bronsens *et al.* 2002, Moffett- King 2002, Austgulen 2002, Lyll 2006).

Tidlig i første trimester er blodstrømmen til det intervilløse rommet av placenta begrenset (Burton *et al.* 1999, Burton og Jauniaux 2004). I denne perioden av svangerskapet skjer embryo-og placentautvikling i et relativt oksygenfattig miljø. Dette miljøet er trolig fordelaktig for proliferasjon av trofoblastceller. I tillegg antas dette miljøet å være beskyttende for embryoet, fordi de mekanismene som beskytter mot oksidativt stress ikke er ferdig utviklet. Oksidativt stress er en tilstand som kan medføre celledskader (Jaffe 1997, Caniggia *et al.* 2000, Jauniaux *et al.* 2000, Betteridge 2000, Burton og Jauniaux 2004). Før oksygenrikt maternelt blod begynner å strømme inn til det intervilløse rommet, er dette området fylt av filtrat fra maternelt serum og sekret fra kjertler i endometriet. Disse produktene antas å være fosterets næringsmedium i embryonalperioden (Caniggia *et al.* 2000, Hempstock *et al.* 2004).

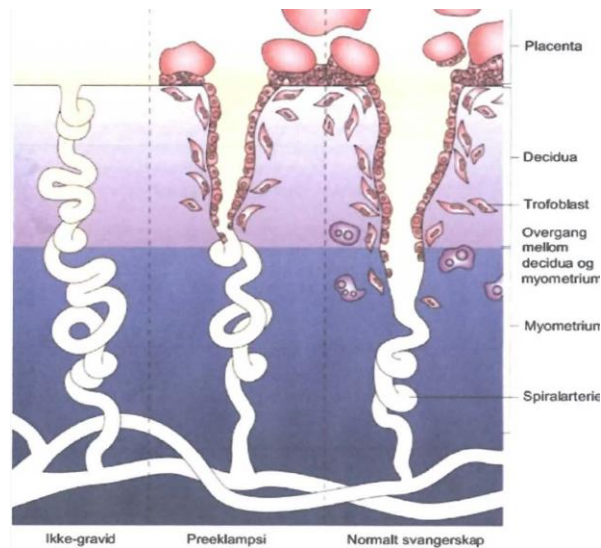
I de første ukene av svangerskapet danner endovaskulære cytotrofoblastceller ”pluggene” i arterielle åpninger til det intervilløse rom av placenta og hindrer derved oksygenrikt maternelt blod å strømme inn (Khong 2004, Burton og Jauniaux 2004). Det er begrenset kunnskap om hvilke underliggende faktorer som gjør dette mulig og hvilke mekanismer som bidrar til at pluggene oppløses i slutten av første trimester (Jaffe *et al.* 1997, Pijnenborg *et al.* 2006). Disse ”pluggene” i spiralarterier begynner å forsvinne omtrent i svangerskapsuke 10. Prosessen begynner først i de spiralarteriene som ligger ytterst i placentasengen og deretter fortsetter prosessen innover (Burton og Jauniaux 2004). Det maternelle blodet begynner å sirkulere i placenta omtrent i svangerskapsuke 8–9 og etter uke 10–12 skjer det en betraktelig økning i blodstrøm til det intervilløse rommet (Caniggia *et al.* 2000, Burton og Jauniaux 2004). På dette tidspunktet av svangerskapet har fosterets antioksidative system som beskytter fosteret mot oksidativt stress begynt å fungere (Jaffe *et al.* 1997, Jauniaux *et al.* 2000).

Interstitielle og endovaskulære cytotrofoblastceller bruker ulike baner ved invasjon, men nåværende kunnskap om detaljer rundt denne prosessen er begrenset (Lyll 2003, Pijnenborg

et al. 2006). Det er antatt at trofoblastinvasjonen begynner få dager etter implantasjon der interstitielle cytotrofoblastceller først invaderer spiralarteriene i desidua (Lyll 2003). Deretter fortsetter invasjon innover i myometriet. Ved et normalt svangerskap blir spiralarteriene i en tredjedel av myometriet invadert av interstitielle cytotrofoblastceller, og rundt svangerskapsuke 16–18 er omtrent 60 % av spiralarteriene i myometriet blitt invadert (Pijnenborg *et al.* 1983, Lyll 2003). Som resultat av invasjonen blir det muskulære vevet i arterieveggen tilintetgjort og erstattet med fibrinoidmateriale som blir produsert av cytotrofoblastceller (Khong 2004, Lyll 2006, Matthiesen 2008).

Det er antatt at den vaskulære omstillingen i den uteroplacentære blodsirkulasjonen ikke begynner før de endovaskulære cytotrofoblastcellene deltar i invasjonen av spiralarteriene (Khong 2004). Endovaskulære cytotrofoblastceller invaderer spiralarteriene fra innsiden (Lyll 2003, Pijnenborg *et al.* 2006). Disse cellene flytter seg mot blodstrømmen og invaderer endotellag i arterieveggen. Endotelet i spiralarteriene blir erstattet med endovaskulære cytotrofoblastceller (Matthiesen 2008). Det er uenighet om denne prosessen foregår som en trinnvis eller kontinuerlig prosess (Robertson *et al.* 1975, Pijnenborg *et al.* 1983, Robson *et al.* 2001a). The "two wave hypothesis" går ut på at den første fasen av invasjonen skjer i første trimester og omfatter spiralarteriene i desidua. Den andre fasen av invasjonen foregår i andre trimester og omfatter spiralarteriene i myometriet (Pijnenborg *et al.* 1983, Robertson *et al.* 1986). Det er antatt at de endovaskulære cytotrofoblastcellene begynner å invadere spiralarteriene i desidua i svangerskapsuke 4–6 og prosessen antas å være ferdig omtrent i svangerskapsuke 10 (Lyll 2003). Den andre fasen av invasjonen begynner omtrent 4–5 uker senere og invasjonen i spiralarteriene i myometriet antas å være ferdig rundt svangerskapsuke 20 (Pijnenborg *et al.* 1983, Moffett-King 2002).

Selv om mange detaljer rundt trofoblastinvasjonen i spiralarteriene er ukjente, fører denne prosessen til at placenta blir forankret tilstrekkelig dypt i uterusveggen og spiralarteriene i placentasengen blir omformet til større uteroplacentære kanaler (uteroplacentære arterier). På grunn av forandringene i karveggen er ikke disse arteriene følsomme for vasoaktive substanser, og sammen med økt diameter i arteriene reduseres karmotstanden slik at blodtilførselen til det intervilløse rom av placenta øker (Matthiesen 2008).



Figur 3 Fremstilling av spiralarterier hos en ikke-gravid, ved preeklampsi og i et normalt svangerskap (Mofett-King 2002, Austgulen 2004)

En av forutsetningene for en normal svangerskapsutvikling er en vellykket trofoblastinvasjon i spiralarteriene (figur 3 til høyre) (Brosens *et al.* 2002, Lyall 2003). Ufullstendig trofoblastinvasjon (figur 3 i midten) er en patologisk hendelse som fører til at deler eller hele placenta ikke får tilstrekkelig blodforsyning (Sibai *et al.* 2005, Backe 2010). Dette har innvirkning på placentafunksjonen. En dårlig fungerende placenta (placentainsuffisiens) er assosiert med komplikasjoner som hypertensjon, preeklampsi (svangerskapsforgiftning), vekstrestriksjon (dårlig tilvekst hos foster), placentaløsning og intrauterin fosterdød (Anin *et al.* 2004).

3.3 Hypertensjon i svangerskapet

Hypertensjon er en av de vanligste komplikasjoner i svangerskapet og forekommer hos omtrent 7–10 % av alle gravide (Buchbinder *et al.* 2002, Roberts *et al.* 2005, Jim *et al.* 2010).

I en rapport som er utgitt av National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP) defineres blodtrykk over 140/90 mmHg som hypertensjon i svangerskapet (målt ved to anledninger med minst 4–6 timers intervall) (NHBPEP 2000).

Hypertensjon i svangerskapet omfatter flere tilstander (hypertensive sykdommer) som klassifiseres i fire kategorier; preeklampsi–eklampsi (svangerskapsforgiftning), kronisk hypertensjon, svangerskapshypertensjon og kronisk hypertensjon med ”superimposed preeklampsi” (kronisk hypertensjon med preeklampsiutvikling) (NHBPEP 2000, Jim *et al.* 2010).

Hypertensive sykdommer er assosiert med utvikling av maternelle og føtale komplikasjoner i form av dårlig tilvekst hos foster, preterm fødsel (fødsel før 37 fullgatte svangerskapsuker), placentalsøsning og intrauterin fosterdød (Ananth *et al.* 1995, Mc Cowan *et al.* 1996, NHBPEP 2000, Ferrer *et al.* 2000). På verdensbasis er hypertensive sykdommer og komplikasjoner en av de ledende årsakene til sykkelighet og dødelighet både hos mor og foster under svangerskapet (Ray *et al.* 2001, Jim *et al.* 2010).

3.3.1 Preeklampsi

Preeklampsi er en tilstand som forekommer hos 1–5 % av alle gravide verden over (Roberts og Cooper 2001, Dadelszen *et al.* 2003, Redman og Sargent 2005, Jim *et al.* 2010). Til tross for intensiv forskning på preeklampsi gjennom det siste århundre har en ikke kunnet presentere noe helhetlig bilde av patogenesen av preeklampsi (Austgulen 2004). Det har blitt foreslått mange teorier og av den grunn blir preeklampsi også kalt ”the disease of theories” (Nisell 2008b). Sykdomsutvikling er avhengig av tilstedeværelse av placentavev, og mest sannsynlig blir grunnlaget for preeklampsi lagt i forbindelse med placentering tidlig i svangerskapet (Redman og Sargent 2005). Tilstanden ”utvikler seg i et samspill mellom kvinnekroppen og placenta. Det antas at immunologiske faktorer ligger til grunn for utviklingen av sykdommen, men kvinnens genetisk disposisjon for sykdommen er avgjørende for utviklingen av preeklampsi” (Austgulen 2004, s. 21).

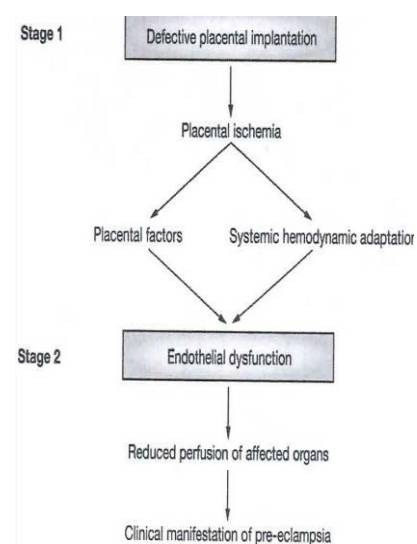
Preeklampsi er definert som forekomst av hypertensjon og proteinuri etter svangerskapsuke 20 hos en tidligere normotensiv kvinne (NHBPEP 2000). Preeklampsi kan involvere flere organsystemer, og manifestere seg både som et maternelt og føtalt syndrom (NHBPEP 2000, Sibai *et al.* 2003).

Det er en rekke risikofaktorer som disponerer for utvikling av preeklampsi, blant annet tidligere svangerskap med preeklampsi, familiær disposisjon, kronisk sykdom (hypertensjon og diabetes mellitus), overvekt/fedme, maternell alder (over 40 år) og tvillinggraviditet (Bianco *et al.* 1996, Bianco *et al.* 1998, Mogren *et al.* 1999, Roberts og Cooper 2001, Sibai *et al.* 2003, Hernandez-Diaz *et al.* 2009). Omtrent 75 % av alle preeklampsitilfeller forekommer hos førstegangsgravide (Sibai *et al.* 2003). Hos flergangsgravide har gjentakelserisiko for preeklampsi i et påfølgende svangerskap sammenheng med et antall tidligere svangerskap med preeklampsi. Hernandez-Diaz og medarbeidere (2009) viste at når en kvinne hadde ett tidligere svangerskap med preeklampsi var risikoen for preeklampsi 15 % i et påfølgende svangerskap. Dersom kvinnen hadde to tidligere svangerskap med preeklampsi var risikoen 30 % sammenlignet med gravide uten preeklampsiutvikling i et tidligere svangerskap.

Sykdomsutvikling som tottrinnsprosess

Preeklampsiutvikling som resultat av en tottrinnsprosess er en generelt akseptert hypotese om etiologi av preeklampsi (figur 4) (Austgulen 2004, Nisell 2008b).

Trinn 1 begynner i forbindelse med placentautviklingen i første trimester. Unormal placentering skyldes en mangefull (overfladisk) trofoblastinvasjon i de maternelle spiralarteriene (figur 3). Trofoblastinvasjonen i spiralarteriene i decidua foreløper som normalt, men invasjonen er fraværende i spiralarteriene i myometriet. Som følge av dette opprettholder disse arteriene både høy karmotstand og følsomheten for vasoaktive substanser. Mangelfull omdannelse av spiralarteriene kan medføre nedsatt blodforsyning til hele eller deler av placenta (Granger *et al.* 2001, Levine og Karumanchi 2005, Nisell 2008b, Backe 2010).



Figur 4 Sykdomsutvikling – tottrinnsprosess (Noris *et al.* 2005)

Hypoksi (oksygenmangel) i placenta som følge av nedsatt blodtilførsel (iskemi) medfører ikke nødvendigvis preeklampsiutvikling, men ”sykdomsutvikling synes til å være avhengig av kvinnens respons på den placentære iskemien” (Austgulen 2004, s. 21, Sibai *et al.* 2005).

Trinn 2 i sykdomsutviklingen er dysfunksjon av maternelt karendotel. Preeklampsi utvikler seg ikke uten at maternelt karendotel er involvert (Roberts og Cooper 2001, Blackburn 2007). Det er manglende kunnskap om hvordan denne prosessen oppstår og mange detaljer er fortsatt ukjente (Austgulen 2004, Backe 2010). Noe som kan forklare forbindelsen mellom aktivering av maternelt karendotel og placentasykdom er at en unormal placentering kan medføre oksidativt stress i placenta. Som følge av dette begynner placenta å frigjøre substanser som skilles ut til den maternelle blodsirkulasjonen. I denne situasjonen oppstår det en patologisk inflammatorisk respons hos kvinnen, og dette kan forårsake skade i karendotel og dermed lede til dysfunksjon (Austgulen 2004, Redman og Sargent 2005). Først i dette stadiet av sykdomsutvikling begynner de kliniske tegnene og symptomene på preeklampsi å manifestere seg. Hypertensjon, proteinutskillelse i urin, trombocytaktivering (som kan medføre nedsatt antall blodplater både i placentasirkulasjon og i sirkulasjonssystemet) samt aktivering av koagulasjonssystemet og leverdysfunksjon antas å skyldes dysfunksjon av maternelt endotel (Haram *et al.* 2000, Levine og Karumanchi 2005).

“ Early versus late onset “ preeklampsi

Preeklampsi kan klassifiseres som mild, moderat eller alvorlig etter alvorlighetsgrad. En annen måte å klassifisere preeklampsi på, er å benytte tidspunktet av svangerskapet når de kliniske tegnene på preeklampsi begynner å manifestere seg (”early onset” og ”late onset”) (von Dadelszen *et al.* 2003). I fagmiljøet er det ikke enighet om hvilken grense som bør benyttes for dette formålet (Huppertz 2008). I litteraturen brukes blant annet svangerskapsuke 32, 34 og 37 for å markere skillet mellom tidlig og sen preeklampsiutvikling (von Dadelszen *et al.* 2003, Rasmussen og Irgens 2003, Vatten og Skjærven 2004, Valensise *et al.* 2008).

Klinisk sett har ”early onset” og ”late onset” preeklampsi ulike sykdomsbilder og av den grunn er det antatt at patogenesen til ”early onset” og ”late onset” preeklampsi ikke er den samme (Vatten og Skjærven 2004, Valensise *et al.* 2008).

”Early onset” preeklampsi, som også blir kalt den placentære preeklampsi, er mest sannsynlig resultatet av en rekke patologiske prosesser som oppstår i forbindelse med placentautviklingen. Placenta dysfunksjon (placentainsuffisiens) spiller en vesentlig rolle for

utvikling av sykdommen (Redman og Sargent 2005, Levine og Karumanchi 2005). ”Early onset” preeklampsi representerer få tilfeller, men omfatter likevel de mest alvorlige tilfellene fordi sykdommen er sterk assosiert med utvikling av alvorlige maternelle og føtale komplikasjoner (Huppertz 2008).

På verdensbasis er ”late onset” (maternell) preeklampsi den mest vanlige typen.

Omtrent 80 % av alle preeklampsi tilfellene dreier seg om ”late onset” preeklampsi (Redman og Sargent 2005, Huppertz 2008). Det er antatt at årsaken til ”late onset” preeklampsi ikke primært er forårsaket av unormal placentautvikling i første trimester men kan derimot skyldes en unormal maternell respons på svangerskapet (Redman og Sargent 2005). Ved ”late onset” preeklampsi kan placenta opprettholde en normal funksjon gjennom størstedelen av svangerskapet men placentafunksjonen kan i noen grad bli affisert i løpet av sykdomsutviklingen (Rasmussen og Irgens 2003, Vatten og Skjærven 2004, Redman og Sargent 2005). I noen tilfeller kan preeklampsi være en kombinasjon av både ”early onset” og ”late onset” preeklampsi (Redman og Sargent 2005).

Svangerskapsutfall hos gravide med preeklampsi

Det er flere faktorer som har betydning for svangerskapsutfallet hos gravide med preeklampsi. Utvikling av maternelle og føtale komplikasjoner er i stor grad avhengig av hvor tidlig i svangerskapet preeklampsi oppstår samt alvorlighetsgraden av tilstanden, men også av underliggende sykdommer hos den gravide (Sibai 2003). Noe som har vesentlig betydning for det føtale (og maternelle) utfallet av svangerskapet er svangerskapslengde ved fødsel og også kvaliteten på behandlingstilbudet (ibid).

Alvorlig preeklampsi er assosiert med maternelle og føtale komplikasjoner. Av de føtale komplikasjonene forekommer intrauterin vekstrestriksjon (IUGR, avvikende tilvekst hos foster) hos omtrent 10–25 % av gravide med ”early onset” preeklampsi (Sibai *et al.* 2005, Huppertz 2008). Denne tilstanden er i stor grad assosiert med preterm fødsel (før svangerskapsuke 37) som forekommer i ca 15–67 % av tilfellene med alvorlig preeklampsi (Sibai *et al.* 2005; Nisell 2008b). Preeklampsi er en risikofaktor for placentaløsning og intrauterin fosterdød. Placentaløsning forekommer hos ca 1–4 % og intrauterin fosterdød hos omtrent 1–2 % av gravide med alvorlig preeklampsi (Sibai *et al.* 2003, Sibai *et al.* 2005).

HELLP syndrom (Hemolyse, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) er en komplikasjon som rammer ca 10–20 % av gravide med alvorlig preeklampsi (Karumanchi *et al.* 2005). HELLP

syndrom er en livstruende tilstand fordi dette kan medføre multiorgansvikt, først og fremst i hjerne, lever, nyrer og lunger (Maltau og Øian 2004, Nisell 2008b).

Preeklampsiutvikling som oppstår nærmere termin ("late onset" preeklampsi) er i mindre grad assosiert med utvikling av de ovennevnte maternelle og føtale komplikasjonene (Sibai 2003, Huppertz 2008). Risikoen for komplikasjonsutvikling ved mild preeklampsi antas å være omtrent like stor som hos gravide uten hypertensjonutvikling i svangerskapet (Hauth *et al.* 2000, Buchbinder *et al.* 2002, Hnat *et al.* 2002).

Lavdose aspirin som profylakse mot preeklampsi

Kvinner som har hatt et svangerskap med preeklampsi, har økt risiko for preeklampsiutvikling i et påfølgende svangerskap (Hernandez-Diaz *et al.* 2008, Langenveld *et al.* 2011). Dette gjelder spesielt de som har hatt alvorlig preeklampsi. Gjentakelserisikoen for preeklampsi i et påfølgende svangerskap er derimot lav hos gravide med preeklampsi som oppstod ved slutten av svangerskapet ("late onset" preeklampsi) (Backe 2010).

Et tiltak som synes å ha en gunstig effekt for å motvirke preeklampsiutvikling er inntak av lavdose aspirin (acetylsalisylsyre) fra begynnelsen av andre trimester i svangerskapet. Det er ikke kjent i detalj hvordan aspirin påvirker utviklingen av preeklampsi (Backe 2010).

Endotelceller syntetiserer prostacyclin (PGI_2), som virker vasodilaterende og antiaggregerende. Blodplater produserer tromboksan A_2 (TxA_2), som fremmer vasokonstriksjon og aggregasjon. Dårlig placentafunksjon synes å være assosiert med en ubalanse mellom prostacyclin og tromboksan. Dette kan medføre karkonstriksjon, aktivisering av blodplater og endotel og forstyrrelser i koagulasjonssystemet (Caritis *et al.* 1998, Askie *et al.* 2007). Acetylsalisylsyre er en inhibitor for et av de enzymene som deltar i syntesen av tromboksan A_2 (Sand *et al.* 2005). Resultatet blir nedsatt syntese av tromboksan mens prostacyklinsyntesen synes uforandret. Dette motvirker vasokonstriksjon og aggregasjon/koagulasjon og minsker risiko for trombose (blodpropp) i placenta (Caritis *et al.* 1998).

CLASP-studien (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy 1994) er hittil den mest omfattende studien om profylaktisk bruk av aspirin i svangerskapet i en uselektert populasjon. Studien viste ingen skadelige effekter hverken for mor eller foster. Det ble vist en liten reduksjon i forekomst av preeklampsi hos kvinner som fikk aspirin. Det kunne ikke påvises noen gunstig effekt på forekomsten av vekstrestriksjon og intrauterin fosterdød. Forfatterne

konkluderte med at kvinner som har økt risiko for ”early onset” preeklampsi sannsynligvis kan ha en gunstig effekt av aspirinprofylakse, men det finnes ingen holdepunkter for å anbefale behandlingen for alle gravide i en uselektert populasjon.

Studier som er gjennomført i en risikopopulasjon har vist at bruk av lavdose aspirin kan forebygge preeklampsiutvikling eller modifisere alvorlighetsgraden av preeklampsi (Vainio *et al.* 2002, Ebrashy *et al.* 2005, Backe 2010).

3.3.2 Kronisk hypertensjon og svangerskapshypertensjon

Kronisk hypertensjon

Kronisk hypertensjon forekommer hos ca 1–5 % av alle gravide (Chappell *et al.* 2008). Hyppigheten varierer i ulike studiepopulasjoner, men det er vist større forekomst av kronisk hypertensjon blant overvektige og eldre gravide (over 35 år) samt gravide med afroamerikansk opprinnelse (Sibai 1991, Sibai 1996). Hypertensjon blir definert som kronisk hvis tilstanden er påvist før svangerskapet eller før svangerskapsuke 20 (NHBPEP 2000). De fleste kvinnene som har kronisk hypertensjon i svangerskapet, har en type primær (essensiell) hypertensjon (Sibai 2002). I de tilfellene der en kvinne har en underliggende kronisk sykdom, for eksempel diabetes mellitus, defineres kronisk hypertensjon som sekundær kronisk hypertensjon (NHBPEP 2000, ACOG 2001).

Kronisk hypertensjon er en kjent risikofaktor for unormal placentering i første trimester og således er tilstanden assosiert med utvikling av maternelle og føtale komplikasjoner (Vigil-De Gracia *et al.* 2004, Roncaglia *et al.* 2008). Risikoen for komplikasjoner er i stor grad avhengig av alvorlighetsgraden av hypertensjon i svangerskapet (Sibai *et al.* 1983, Sibai *et al.* 1998, Sibai 2002). Gravide med kronisk hypertensjon har økt risiko for intrauterin vekstrestriksjon, preterm fødsel, placentalsøstning og intrauterin fosterdød (McCowan *et al.* 1996, Sibai 1998, Ferrer *et al.* 2000, Ray *et al.* 2001, Sibai 2002, Vigil-De Gracia *et al.* 2004).

Omtrent 10–25 % av gravide med kronisk hypertensjon utvikler preeklampsi (såkalt superimposed preeklampsi) (Sibai 2002; Jim *et al.* 2010). Denne tilstanden er i stor grad assosiert med utvikling av de ovennevnte maternelle og føtale komplikasjonene (McCowan *et al.* 1996, Sibai 2002). Hos gravide med mild form for kronisk hypertensjon (uten

preeklampsiutvikling) er risikoen for komplikasjoner i svangerskapet omtrent like stor som hos gravide i en uselektet populasjon (Sibai *et al.* 1983, Rey *et al.* 1994).

Svangerskapshypertensjon

Svangerskapshypertensjon er definert som hypertensjon uten forekomst av proteinuri (proteinutskillelse i urin) som oppstår etter svangerskapsuke 20 hos en tidligere normotensiv kvinne (NHBPEP 2000).

Svangerskapshypertensjon er den mest vanlige typen av hypertensjon i svangerskapet (Sibai 2003). I en lavrisikopopulasjon er svangerskapshypertensjon mest vanlig hos førstegangsgravide. I en uselektet populasjon forekommer svangerskapshypertensjon hos omtrent 4–6 % av alle gravide, mens forekomsten er betraktelig høyere i en risikopopulasjon (Ananth *et al.* 1995, Knuist *et al.* 1998, Hauth *et al.* 2000, Roberts *et al.* 2005, Hnat *et al.* 2002, Buchbinder *et al.* 2002, Nisell 2008b).

Etiologien til svangerskapsindusert hypertensjon er ikke kartlagt. Det er antatt at i noen tilfeller kan dette dreie seg om udiagnostisert hypertensjon eller være det første kliniske tegnet på preeklampsiutvikling (Jim *et al.* 2010). Omtrent 15–25 % av kvinner som har svangerskapsindusert hypertensjon utvikler preeklampsi men dette har sammenheng med hvor tidlig hypertensjonen manifesterer seg (Saudan *et al.* 1998, Sibai 2003). Dersom hypertensjon oppstår før svangerskapsuke 30, vil omtrent 50 % av kvinnene utvikle preeklampsi. Hvis hypertensjon oppstår etter svangerskapsuke 30, er risikoen for preeklampsiutvikling ca 10 % (Saudan *et al.* 1998, Barton *et al.* 2001).

Utvikling av maternelle og føtale komplikasjoner som er assosiert med hypertensive sykdommer er i stor grad avhengig av alvorlighetsgraden av hypertensjon (Buchbinder *et al.* 2002). Hos de fleste skjer hypertensjonsutvikling rundt svangerskapsuke 37 eller senere, og ofte er dette en mild form (Sibai 2003). Denne typen hypertensjon har generelt en god prognose, og risikoen antas å være som hos gravide uten hypertensjonsutvikling i svangerskapet (Sibai 2003). Hos gravide som har alvorlig svangerskapshypertensjon, er derimot risikoen for komplikasjoner like stor som hos gravide med alvorlig preeklampsi (Buchbinder *et al.* 2002, Sibai 2003, Hauth *et al.* 2000).

3.3.3 Intrauterin vekstrestriksjon

Intrauterin vekstrestriksjon medfører at fosteret ikke når sitt genetiske vekstpotensiale (Marsal 2002). Normal tilvekst hos et foster er avhengig av flere faktorer som påvirker barnets vekt, størrelse og helsetilstand ved fødsel. I utgangspunktet er tilvekst hos foster genetisk betinget, men intrauterint miljø, placentafunksjon og kvinnens helsetilstand spiller en avgjørende rolle i denne prosessen. En frisk kvinne som bærer et friskt foster og har en velfungerende placenta, vil mest sannsynlig føde et barn som har nådd sitt genetiske tilvekstpotensial ved fødsel (Baschat og Hecher 2004).

Vekstrestriksjon forekommer hos 3–5 % av gravide og er mest vanlig hos førstegangsgravide (Marsal *et al.* 1996, Marsal 2008). Det finnes en rekke maternelle (kronisk sykdom), føtale (kromosomavik, syndromer og strukturelle misdannelser) samt placentære faktorer som er assosiert med avvikende tilvekst hos fosteret (Snijders *et al.* 1993, Baschat og Hecher 2004, Marsal 2009). En viktig maternell faktor er et tidligere svangerskap med intrauterin vekstrestriksjon og/eller preeklampsi (Haram *et al.* 2006, Evers *et al.* 2011). I de fleste tilfellene er årsaken til en avvikende tilvekst hos foster en dårlig fungerende placenta (placentainsuffisiens) (Basharat og Hecher 2004, Marsal 2009).

Ved placentainsuffisiens foreligger ofte forandringer som medfører redusert blodstrøm til placenta og videre til fostersirkulasjon (Marsal 2008). De underliggende patofysiologiske prosessene som forårsaker en utilstrekkelig tilførsel av ulike næringsstoffer til foster, er komplekse og ikke fullstendig kartlagt (Marsal 2002). I noen tilfeller kan forandringer i placenta forekomme uten at det foreligger noen kjente risikofaktorer, men i andre tilfeller kan dette være betinget av kronisk hypertensjon eller preeklampsi (Marsal 2008). Histologiske studier har vist at de patologiske endringene i placenta fra svangerskap med preeklampsi også er funnet i placenta fra svangerskap med vekstrestriksjon (uten preeklampsiutvikling) (Khong *et al.* 1986). Av den grunn er det antatt at i noen tilfeller kan patofysiologien ved vekstrestriksjon relateres til en unormal placentering i første trimester. I disse tilfellene betraktes vekstrestriksjon som en placentasykdom (Marsal 2008).

SGA (small for gestational age) og IUGR (intrauterine growth restriction)

Det benyttes flere begreper som beskriver avvikende tilvekst hos foster (Marsal 2008). Begrepene SGA (small for gestational age) og IUGR (intrauterine growth restriction) eller FGR (fetal growth restriction) blir ofte brukt synonymt selv om det finnes forskjell på disse

begrepene. SGA er et statistisk begrep, som forteller at vekten til foster/barn er lav i forhold til en gitt svangerskapslengde. Estimert vekt hos foster (i svangerskapet) eller fødselsvekt i en gitt svangerskapuke er basert på gjennomsnittlige tilvekstkurver laget for en gitt populasjon (Marsal 2008). Et SGA-foster, som er estimert til å være mindre enn forventet i en gitt svangerskapsuke, kan være genetisk bestemt til å være lite uten at det foreligger patologiske prosesser bak tilvekstmønster (Marsal 2008, Haram og Gjelland 2007). Det kan være konstitusjonelle faktorer (genetiske forhold, paritet, etnisitet, kvinnens høyde og vekt) som forårsaker at tilveksten hos fosteret avviker fra gjennomsnittet (Lin og Santolaya-Forgas 1998, Backe 2010).

Begrepene IUGR og FGR er dynamiske begreper, som tilsier at et foster er et SGA-foster. Begrepene innebærer imidlertid at det avvikende tilvekstmønsteret ikke skyldes konstitusjonelle faktorer, men at årsaken er en eller flere patologiske prosesser (Marsal 2008).

Diagnostisering av vekstrestriksjon

Ved mistanke om avvikende tilvekst hos foster i svangerskapet kan diagnosen bekreftes med ultralydundersøkelse. Fundamentalt for vurdering av tilvekst hos foster, er å ha eksakt kjennskap til svangerskapslengde, dvs å ha en sikker terminato basert på ultralydmåling av fosterets størrelse før svangerskapsuke 22 (Tunon *et al.* 1996). Estimering av fosterets størrelse (vekt) baserer seg på en kombinasjon av ulike biometriske mål av foster som hodemål (BPD = biparietal diameter eller HC = hodeomkrets), magemål (MAD = middel abdominal diameter eller AC = hodeomkrets) og lårbenmål (FL = femur- lengde). I fagmiljøet brukes forskjellige metoder og ulike tilvekstkurver for utregning av vekt, og dermed avvikende tilvekst hos fosteret.

Vektmåling av foster ved hjelp av ultralyd gir indirekte informasjon om placentafunksjonen. Tilvekst hos foster er en dynamisk prosess dvs vektøkning over en lengre tidsperiode. Av den grunn utføres gjentatte vektmålinger av fosteret. Utfordringen i klinikken er å skille genetiske små, men friske fostre (SGA-fostre) fra fostre med vekstrestriksjon (SGA-fostre med IUGR).

Hypertensive sykdommer i svangerskapet er assosiert med intrauterin vekstrestriksjon (kapittel 3.3.1 og 3.3.2). Preterm fødsel er ofte et resultat av denne situasjonen, noe som er assosiert med økt sykkelighet og dødelighet hos nyfødte (Garite *et al.* 2004, Clark *et al.* 2008, Nelson *et al.* 2008, Mann *et al.* 2011). Intrauterin vekstrestriksjon er ikke bare assosiert med økt risiko for komplikasjoner i fosterlivet og i nyfødt perioden, men kan også ha uheldige

konsekvenser for barnets senere utvikling (Kok og Lya den Ouden 1998, Marsal 2008). Resultater av epidemiologiske studier indikerer at det finnes en sammenheng mellom dårlig tilvekstmønster i fosterlivet (og etter fødsel) og økt forekomst av kroniske sykdommer som hypertensjon, hjerte- og karsykdommer samt diabetes i voksen alder (Marsal 2002, Barker 2006).

Årsaken til vekstrestriksjon kan en som regel ikke gjøre noe med, dermed blir diagnostisering, behandling og valg av optimalt tidspunkt for forløsning en utfordring i klinikken (Haram og Gjelland 2007). Diagnostisering av et SGA-foster i svangerskapet har en vesentlig betydning for prognosen til disse barna. Lindqvist og medforfattere (2005) viste at SGA-fostre diagnostisert i svangerskapet hadde 4 ganger lavere risiko for alvorlige komplikasjoner både i svangerskapet og etter fødsel enn SGA-barn som ble diagnostisert etter fødsel.

3.3.4 Placentaløsning og intrauterin fosterdød

Placentaløsning

Placentaløsning (*abruptio placentae*) er en komplikasjon som forekommer hos ca 1 % av alle gravide (Ananth *et al.* 1999a). Situasjonen oppstår når placenta løsner fra livmorveggen før barnet er født. Diagnosen stilles på bakgrunn av kliniske tegn og symptomer: vaginal blødning med magesmerter, eventuelt magesmerter uten blødning. Placentaløsning kan dreie seg om alt fra en liten randløsning til en total løsning av placenta. En liten randløsning medfører sjelden noen alvorlige konsekvenser for hverken mor eller foster. Total løsning av placenta kan derimot være livstruende for begge (Oyelese og Ananth 2006).

De bakenforliggende årsakene ved placentaløsning kan i mange tilfeller ikke påvises. Placentaløsning kan oppstå som en akutt prosess etter et trauma mot mageregionen. Det er antatt at i de fleste tilfellene er placentaløsning et resultat av en langvarig prosess som mest sannsynlig har begynt allerede i første trimester (Dommissie og Tiltman 1992; Ananth *et al.* 2006). En studie med et relativt beskjedent datamateriale har vist tilsvarende patologiske forandringer i placenta ved placentaløsning som det er funnet i placenta ved preeklampsi/ vektrestriksjon (Dommissie og Tiltman 1992). I og med at disse tilstandene er assosiert med placentaløsning er det antatt at det i noen tilfeller kan være en felles årsak (Backe 2010).

Flere maternelle og livsstilsfaktorer øker risikoen for placentalsøsning, blant annet alder over 35 år, røyking og kokainbruk (Ananth *et al.* 1999b, Tikkanen *et al.* 2006). Likevel er et tidligere svangerskap komplisert med placentalsøsning den største risikofaktoren for placentalsøsning i et påfølgende svangerskap og risikoen øker omtrent 20–30 ganger (Ananth *et al.* 1996, Toivonen *et al.* 2004).

Intrauterin fosterdød

Intrauterin fosterdød er definert som dødfødsel etter svangerskapsuke 20 eller, i de tilfeller hvor svangerskapslengden er ukjent, fødselvekt minst 500 gram, hvilket tilsvarer 22 svangerskapsuker (WHO 1995).

Hyppigheten av intrauterin fosterdød i vestlige land er ca 3 per 1000 fødsler. I utviklingsland er hyppigheten betraktelig høyere (Goldenberg *et al.* 2007). Anslagsvis er 50 % av dødfødseltilfeller etter svangerskapsuke 28 såkalte uforklarlige der det ikke kan påvises noen form for patologi, hverken maternelle, føtale eller placentære faktorer som kan forklare hendelsen (Cnattingius og Stephansson 2002, Frøen *et al.* 2004, Goldenberg *et al.* 2004).

Kronisk sykdom, høy maternell alder (over 35 år), overvekt og dårlige sosioøkonomiske forhold er risikofaktorer for intrauterin fosterdød (Rasmussen *et al.* 2003, Fretts 2005, Chu *et al.* 2007, Dudley 2007, Silver 2007).

Et tidligere svangerskap med intrauterin fosterdød øker risikoen for komplikasjoner i et påfølgende svangerskap. Dette gjelder ikke bare gjentakelsesrisikoen for intrauterin fosterdød, som er økt 2–10 ganger, men også andre komplikasjoner (Samueloff *et al.* 1993, Greenwood *et al.* 1994, Reddy 2007). Det er vist større hyppighet av placentalsøsning, avvikende tilvekst, preterm fødsel og økt sectiofrekvens hos gravide som har gjennomgått et tidligere svangerskap med intrauterin fosterdød (Heinonen og Kirkinen 2000, Robson *et al.* 2001b).

Hypertensive sykdommer, intrauterin vekstrestriksjon og placentalsøsning er assosiert med intrauterin fosterdød. Mye tyder på at placentainsuffisiens spiller en vesentlig rolle i denne sammenhengen (Ananth *et al.* 1999a, Allen *et al.* 2004, Goldenberg *et al.* 2004, Reddy *et al.* 2009, Ananth *et al.* 2010). Flere studier har vist en sammenheng mellom intrauterin vekstrestriksjon og intrauterin fosterdød (Cnattingius *et al.* 1998, Frøen *et al.* 2004, Reddy 2007).

3.4 Doppler ultralyd av arteria uterina ved evaluering av uteroplacentær blodsirkulasjon

3.4.1 Doppler ultralyd

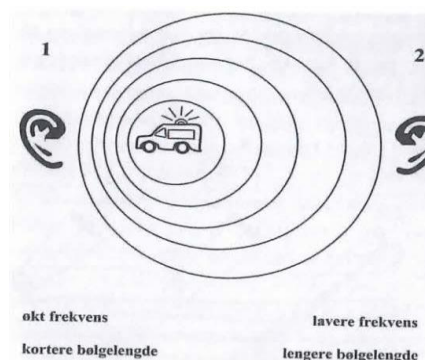
Betegnelsen ultralyd brukes om all lyd som har lydfrekvens over 20 kHz (kiloHerz). Ultralyd er en høyfrekvent lyd utenfor det frekvensområdet som kan oppfattes av et menneskelig øre. Høyfrekvent lyd har fysiske egenskaper som vanligvis er forbundet med lys, og av den grunn kan ultralyd benyttes i medisinsk diagnostikk. Ultralyd er mye brukt innen medisin, og ultralydfrekvenser som brukes for diagnostiske formål innen ulike medisinske disipliner varierer mellom 1 MHz (megaHerz) og 40 MHz (Ødegaard *et al.* 2009).

Dopplerskiftet (dopplereffekt) er et fysisk fenomen, som er årsaken til at ultralyd kan benyttes til registrering av blodstrømhastigheter i ulike blodkar i menneskekroppen (Maulik 2005). Fenomenet bærer navnet til den østerrikske fysiker og matematiker Christian Andreas Doppler (1803–1853), som i 1843 første gang beskrev frekvensendringen i bølgebevegelsen som oppstår når lydkilde og observatør er i bevegelse i forhold til hverandre (*ibid.*).

Dopplereffekten er definert som ”observert frekvensendring i bølgebevegelse når relativ bevegelse eksisterer mellom bølgekilde og observatør” (Maulik 2005, s. 1). Når observatør og bølgekilde nærmer seg hverandre øker frekvensen i en bølgebevegelse, mens frekvensen blir lavere når observatøren og bølgekilden beveger seg fra hverandre. Frekvensendringen i bølgebevegelsen er avhengig av bølgekildens hastighet, jo større hastighet desto større frekvensendring.

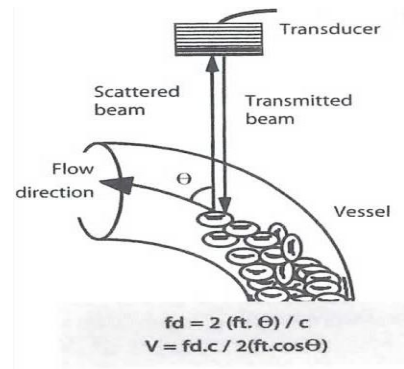
Frekvensforskjellen mellom utsendt og mottatt signal kalles dopplerskiftet. Hastigheten i bølgebevegelsen kan beregnes når frekvens på utsendt og mottatt signal er kjent (Maulik 2005). Figur 5 illustrerer dette fenomenet i en hverdaglig situasjon.

Når lydkilden beveger seg i forhold til observatøren, vil observatøren til venstre høre flere bølgetopper per sekund (lyd med høyere frekvens) enn observatøren til høyre (Ødegaard *et al.* 2009).



Figur 5 Dopplereffekt illustrert i en hverdaglig situasjon (Ødegaard *et al.* 2009)

Ved registrering av blodstrømshastigheter i et blodkar benytter dopplermetoden seg av refleksjon fra blodet (Ødegaard *et al.* 2009). Ultralyddlydhodet genererer et kort akustisk signal (lydpuls) som sendes fra lydhodet til et utvalgt blodkar. Lydpulsen mottas og reflekteres av røde blodlegemer til lydhodet med en endret frekvens (figur 6). Dopplerskiftet registreres ved hjelp av ultralyd, og hastigheten i blodstrømmen beregnes etter Doppler ligningen:

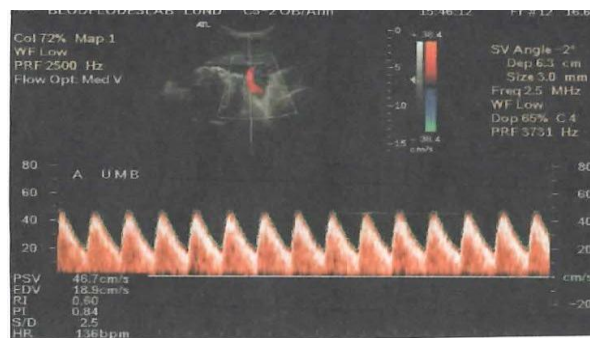


Figur 6 Dopplereffekt ved hastighetsmåling av blodstrøm i et blodkar (Maulik 2005)

Doppler frekvens (f_d) = $2 f_t \cdot v \cdot \cos \theta / c$ (f_t = frekvens på utsendt lydpuls, v = røde blodlegemets hastighet, $\cos \theta$ = korrigert vinkel mellom lydstråle og blodkar, c = ultralydens hastighet i vevet). Hastighet i blodstrøm (v) beregnes slik:

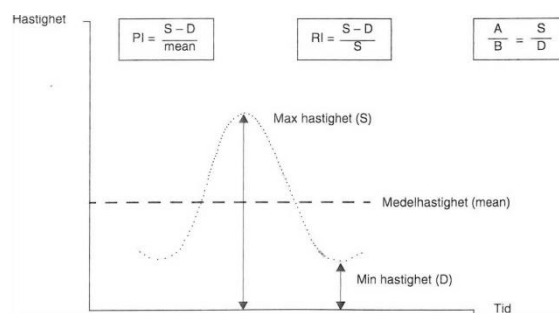
Hastighet (v) = $f_d \cdot c / 2 (f_t \cdot \cos \theta)$ (Maulik 2005).

Registrering av hastigheter i blodstrøm



Figur 7 Spektraldoppler ultralyd, doppler registrering av blodstrømhastigheter fra arteria umbilicalis (navlestrengsarterie) (Marsal og Malcus 2008)

Figur 7 fremstiller spektraldoppler ultralyd hvor hastighet i blodstrøm avbildes som dopplerkurve nederst i bilde skjerm.



Figur 8 Dopplerkompleks og matematiske formler for dopplerindekser: Pulsatilitetsindeks (PI), resistensindeks (RI) og S/D ratio (=A/B ratio), *S = systole (den høyeste systoliske hastigheten), *D = diastole (den laveste diastoliske hastigheten), mean = middelhastighet, y-aksen fremstiller hastighet og x-aksen tid (Weldner 1998)

Hjertesykklus har innvirkning på de røde blodlegemenes hastighet, derved gjenspeiler dopplerkurven blodsirkulasjonen. Figur 8 illustrerer et dopplerkompleks hvor en systole (S) blir fremstilt i første delen av dopplerkurven og en diastole (D) i den andre delen av dopplerkurven. Dopplerkurven blir påvirket av flere faktorer hvorav den viktigste er perifer karmotstand, som uttrykkes ved den diastoliske delen av dopplerkurven (D). Dersom det er økt vaskulær motstand mot blodstrømmen, vises dette som lave diastoliske hastigheter på dopplerkurven (D) (Marsal og Malcus 2008).

På grunnlag av dopplerkurven kan blodstrømhastigheter analyseres og beskrives ved hjelp av flere matematiske indekser. I obstetrikken benyttes det hovedsakelig tre indekser for dette formålet; pulsatilitetsindeks (PI) etter Gosling, resistensindeks (RI) etter Pourcelot og S/D ratio (= A/B ratio) (figur 8) (Tekay og Campbell 2000, Maulik 2005). Pulsatilitetsindeks gir

bedre informasjon om hemodynamiske forhold i blodsirkulasjonen enn resistensindeks eller S/D ratio fordi RI kun er avhengig av maksimal systolisk hastighet mens PI inkluderer gjennomsnittshastigheten i syklus. I og med at RI og S/D ratio kun tar hensyn til laveste og høyeste hastigheter i syklus har disse parametre begrensinger i det tilfellet det er opphevet diastolisk hastighet på dopplerkurven (Tekay og Campbell 2000, Maulik 2005).

3.4.2 Doppler ultralyd av arteria uterina

Doppler ultralyd av arteria uterina er en undersøkelse som gir informasjon om den uteroplacentære blodsirkulasjonen. Mye tyder på at unormal placentautvikling kan være en av årsakene til økt motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen (Khong *et al.* 1986, Voigt og Becker 1992, Olofsson *et al.* 1993), noe som kan medføre dårlig placentafunksjon.

Siden doppler ultralyd av arteria uterina gir indirekte informasjon om placentautviklingen, har interessen i fagmiljøet vært rettet mot undersøkelsens evne til å forutsi komplikasjoner som kan ha en sammenheng med unormal placentering (preeklampsi, intrauterin vekstrestriksjon, placentaløsning, intrauterin fosterdød og preterm fødsel) (Harrington *et al.* 1996, Mires *et al.* 1998, Coleman *et al.* 2000, Papageorghiou *et al.* 2001, Aardema *et al.* 2004, Papageorghiou *et al.* 2007, Yu *et al.* 2008).

Siden begynnelsen av 1990-tallet har uterine arterier blitt benyttet ved evaluering av den uteroplacentære blodsirkulasjonen. Arcuate arterier eller andre små arterier i uterus (figur 1) er ikke godt egnet for dette formålet fordi de gjenspeiler kun en liten del av den uteroplacentære blodsirkulasjonen. Uterine arterier gjenspeiler derimot den totale vaskulære motstanden i den distale delen av den uteroplacentære blodsirkulasjonen og av den grunn benyttes disse arteriene for evaluering av den uteroplacentære blodsirkulasjonen (Oosterhoff *et al.* 1992, Gudmundsson *et al.* 2003, Aardema *et al.* 2004).

Tradisjonelt har doppler ultralyd av arteria uterina vært utført rundt svangerskapsuke 24. Dette tidspunktet er valgt fordi den andre fasen av trofoblastinvasjonen i spiralarteriene med påfølgende vaskulær omstilling i den uteroplacentære blodsirkulasjonen antas å være ferdig omtrent i svangerskapsuke 20–22 (Pijnenborg *et al.* 1980, Aardema *et al.* 2004). I siste årene er det publisert flere studier om doppler ultralyd av arteria uterina i første trimester. Fordelen ved dette er at gravide med økt risiko kan identifiseres før den uteroplacentære blodsirkulasjonen er ferdig etablert, noe som gir mulighet til å iverksette lavdose

aspirinbehandling. Forskningsresultater tyder på at lavdose aspirinbehandling kan ha en gunstig innvirkning på prosessen og dermed redusere risikoen for komplikasjoner (Vainio *et al.* 2002, Ebrashy *et al.* 2005).

Doppler ultralyd av arteria uterina er en kontroversiell undersøkelse i obstetrikken. Den kliniske nytteverdien av denne undersøkelsen er ikke fastsatt. Det mangler standardiserte, internasjonale retningslinjer vedrørende målgruppe, praktiske detaljer ved gjennomføringen og det optimale tidspunktet for undersøkelsen (Lees 2000).

Undersøkelse som diagnostisk test/screeningstest

Doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 er ikke systematisk brukt i svangerskapsomsorgen i Norge, men anvendes flere steder som ledd i oppfølging av risikogravide.

Ved Avdeling for fostermedisin ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, har undersøkelsen vært systematisert siden 2004, og målgruppen er hovedsakelig flergangsgravide som har hatt et tidligere svangerskap komplisert med preeklampsi, svangerskapshypertensjon, vekstrestriksjon, placentalsøsnung eller intrauterin fosterdød.

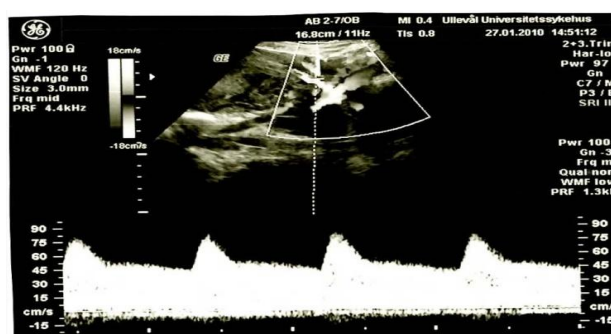
Hensikten med undersøkelsen er å få informasjon om motstanden i den uteroplacentære blodsirkulasjonen hos gravide som har en økt risiko for utvikling av komplikasjoner, men som på undersøkelsestidspunktet ikke har symptomer. Dette er en metode til å identifisere de som trenger utvidet oppfølging ved en svangerskapspoliklinikk som er knyttet til en fødeinstitusjon.

Om undersøkelsen betraktes som screeningstest, diagnostisk test eller begge deler vil være et definisjonsspørsmål. Begrepet screeningstest benyttes hvis en person angir å være frisk for den tilstanden som testen skal predikere. Formålet med en slik test er også å sile ut de personene som kan ha antatt risiko for å utvikle sykdom senere. Dersom en person rapporterer sykdomstegn eller symptomer på sykdommen testen skal forutsi, brukes begrepet diagnostisk test (Laake *et al.* 2007). Hvis undersøkelsen skal benyttes som screeningstest i en utvalgt populasjon, bør undersøkelsen oppfylle visse kriterier før den kan benyttes for dette formålet. Undersøkelsen bør ha evnen til å indikere aktuell sykdom uten at undersøkelsen utgjør noen helserisiko for de personene som blir undersøkt. I tillegg bør undersøkelsen være

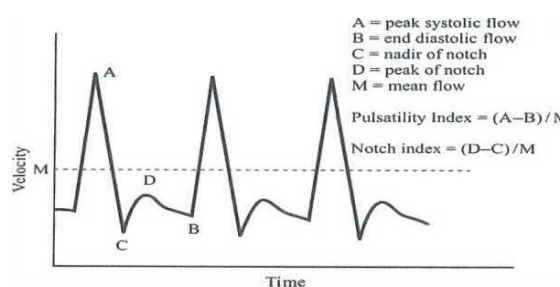
kostnadseffektiv, relativ enkel å gjennomføre samt at det bør råde generell aksept om undersøkelsen i befolkningen (Laake *et al.* 2007).

Ultralyd av arteria uterina kan anses å oppfylle kriterier både for screeningstest og diagnostisk test, men det er mest nærliggende å tenke at undersøkelsen bør betraktes som en diagnostisk test. Dette begrunnes med at undersøkelsen ikke inkluderer alle risikogravide på landsbasis og kan av den grunn ikke betraktes som en screeningstest. Om en risikogavid vil få et tilbud om en slik undersøkelse i andre trimester av svangerskapet er avhengig av organisering av svangerskapsomsorgen innen et geografisk område.

Dopplerparameter som benyttes for å beskrive motstandsforhold i uteroplacentær blodsirkulasjon



Figur 9 Spektraldoppler av arteria uterina. En normal dopplerkurve av arteria uterina i svangerskapsuke 20.



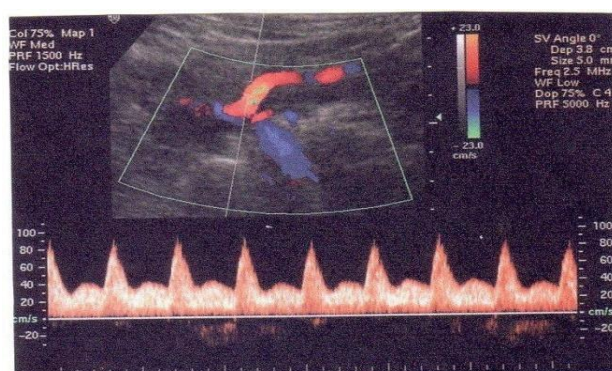
Figur 10 Formel for pulsilitetsindeks og notchindeks (Aardema *et al.* 2000)

Pulsatilitetsindeks (PI)

Pulsatilitetsindeks er en av de mest benyttede indeksene ved analyse av blodstrømhastigheter i uterine arterier (figur 10) (Gosling *et al.* 1971, Gomez *et al.* 2008). Denne indeksen anses å være godt egnet til å beskrive motstandsforhold i perifer blodsirkulasjon fordi PI-verdier stiger lineært med økende motstand i blodsirkulasjonen (Weldner 1998, Maulik 2005).

Ved et normalt svangerskap synker PI-verdier med økende svangerskapslengde. Av den grunn relateres tolkning av PI-verdier alltid til tidspunktet i svangerskapet når målingene utføres. De mest markante endringene i PI skjer fram til slutten av andre trimester, og deretter er nedgangen marginal (Gomez *et al.* 2008). Referanseverdier for PI varierer i litteraturen. I Norge benyttes referanseverdier som er basert på studien til Hofstætter og medarbeidere (1996). Etter svangerskapsuke 24 er $PI > 1,20$ (> 2 SD) definert som et unormalt dopplerfunn og beskriver økt vaskulær motstand i arteria uterina (Hofstætter *et al.* 1996, Gudmundsson *et al.* 2003).

Tidlig diastolisk notch



Figur 11 Spektraldoppler av arteria uterina. Dopplerkurve med synlig tidlig diastolisk notch i svangerskapsuke 25 (Callen 2000)

Tidlig diastolisk notch (engelsk notch = hakk, merke) som markør for økt vaskulær motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen, ble første gang beskrevet av Campbell og medarbeidere (1983). Betegnelsen tidlig diastolisk notch refererer til et karakteristisk utseende av dopplerkurven hvor lavest blodstrømhastighet registreres under tidlig diastole (figur 10 og 11). Funnet av tidlig diastolisk notch i arteria uterina er basert på en subjektiv tolkning av dopplerkurven og har som oftes ikke tallmessig verdi. Det finnes kun to mulige beskrivelser; synlig tidlig diastolisk notch eller ikke tidlig diastolisk notch. I 2000 introduserte Aardema og medarbeidere en ny metode, såkalt notchindeks (figur 10). Denne metoden går ut på å måle dypet av notch, og deretter kan en matematisk formel benyttes for å tallfeste et notchfunn (Aardema *et al.* 2000). Selv om det teknisk sett er mulig å tallfeste et notchfunn, er dette lite brukt i klinikken. I forskningsammenheng er derimot notch indeks i noen grad benyttet som dopplerparameter (Ghosh *et al.* 2006, Becker og Vonk 2010).

Hos en ikke gravid kvinne er tidlig diastolisk notch i arteria uterina et normalt dopplerfunn. Hvor stor andel av gravide som har en tidlig diastolisk notch i arteria uterina, er avhengig av

studiepopulasjon og svangerskapslengde når undersøkelsen blir utført. Risikogravide har betraktelig større forekomst av tidlig diastolisk notch i arteria uterina sammenlignet med gravide i en lavrisikopopulasjon (Zimmermann *et al.* 1997). I første trimester er funn av tidlig diastolisk notch i arteria uterina et vanlig fenomen, men forekomsten avtar ved økende svangerskapslengde. Den mest markante nedgangen skjer fram til svangerskapsuke 25 og deretter er nedgangen mindre uttalt (Gomez *et al.* 2008).

Vainio og medarbeidere (2005) viste at i en høyrisikopopulasjon hadde 75 % av de gravide bilateral tidlig diastolisk notch i arteria uterina i svangerskapsuke 12–14. I svangerskapsuke 24–26 var dette redusert til 24 %, og i svangerskapsuke 32–34 var det kun 12 % av de gravide som hadde bilateral tidlig diastolisk notch i arteria uterina. I en uselektet populasjon er forekomsten av bilateral tidlig diastolisk notch lavere. Gomez og medarbeidere (2008) viste at 46 % av de gravide hadde bilateral notch i arteria uterina i svangerskapsuke 11–14. I svangerskapsuke 15–24 var dette falt til 17 %, og i svangerskapsuke 25–41 hadde kun 5 % bilateral tidlig diastolisk notchfunn i arteria uterina.

Flere studier har vist at paritet har betydning for forekomst av tidlig diastolisk notch i uterine arterier (Hafner *et al.* 2000, Prefumo *et al.* 2004a). I en uselektet populasjon er tidlig diastolisk notch vanligst hos førstegangsgravide (Prefumo *et al.* 2004a). Paritet har ikke i samme grad betydning for PI-verdier. Hafner og medarbeidere (2000) viste at PI-verdiene var stort sett like i kvinnens første og andre svangerskap, men forekomst av tidlig diastolisk notch i arteria uterina var derimot hyppigest i kvinnens første svangerskap. Man antar at grunnen til dette kan være at de fysiologiske endringene i spiralarteriene utvikles lettere i et påfølgende svangerskap, fordi ved et vellykket svangerskap skjer det i noen grad vedvarende endringer i blodkarene i uterus. Dermed er elastisiteten (compliance) i de maternelle blodkarene i utgangspunktet annerledes i et påfølgende svangerskap (Hafner *et al.* 2000, Prefumo *et al.* 2004a). Denne forklaringen er blitt kritisert av andre som stiller seg undrende til hvordan fysiologiske endringer i spiralarteriene kan ha innvirkning kun på tidlig diastolisk notch og ikke på pulsatilitetsindeks (Lees 2000).

Tidlig diastolisk notch i arteria uterina anses som et normalt funn opptil svangerskapsuke 24. Deretter betraktes bilateralt tidlig diastolisk notch som et unormalt funn, som er assosiert med utvikling av visse komplikasjoner i svangerskapet (Harrington *et al.* 1996, Bower *et al.* 1996, Mires *et al.* 1998, Hoffstatter *et al.* 1996, Aquilina og Harrington 1998, Marsal 2008).

De fleste kvinner i en uselektet populasjon har ingen tidlig diastolisk notch fra svangerskapsuke 18–20 (Mires *et al.* 1998). Studier har vist at tidspunktet i svangerskapet når en slik notch opphører har betydning for svangerskapsutfallet (Carbillon *et al.* 2004, Prefumo *et al.* 2004b, Kurdi *et al.* 2004). Forskning tyder på at gravide med en normal dopplerkurve allerede i første trimester er mindre utsatt for komplikasjonsutvikling i svangerskapet, og de føder tyngre barn enn gravide som har tidlig diastolisk notch bilateralt og hvor notch opphører på et senere tidspunkt i svangerskapet (Carbillon *et al.* 2004, Prefumo *et al.* 2004b).

Arteria uterina skår (AUS)

Arteria uterina skår ble introdusert av Sekizuka og medforfattere (1997). Metoden kombinerer to dopplerparametre; tidlig diastolisk notch og resistensindeks (RI). I hver arterie registreres tidlig diastolisk notch og resistensindeks. Tallet 0 betyr ingen tidlig diastolisk notch og normal RI. Tallet 1 betyr tidlig diastolisk notch og unormal RI. Dette vil gi skåringspoeng fra 0 til 4, med 2 som maksimum poengsum på hver side (ibid).

En modifisert versjon av arteria uterina skår er utarbeidet ved kvinneklinikkene i Malmø og Lund hvor PI benyttes som dopplerparameter i stedet for RI (tabell 1). Arteria uterina skår er en del av såkalt placenta skår (PLS), som gir informasjon om blodsirkulasjonsforhold både på den materielle og på den føtale siden av placenta. Ved denne metoden blir dopplerregistrering fra arteria umbilicalis (navlestrengsarterien) beskrevet ved hjelp av blodstrømsklasser (BFC = blood flow class) og fra uterine arterier ved hjelp av arteria uterina skår (Gudmundsson *et al.* 2003).

Tabell 1 Arteria uterina skår (Gudmundsson *et al.* 2003)

Arteria uterina skår - AUS	
0	Et bilateralt normalt funn ($PI \leq 1,20$ og ingen tidlig diastolisk notch)
1	En unormal parameter (enten $PI > 1,20$ eller unilateral tidlig diastolisk notch)
2	To unormale parameter
3	Tre unormale parameter
4	Fire unormale parameter (både bilateral tidlig diastolisk notch og $PI > 1,20$)

Faktorer som har betydning for tolkning av dopplerfunn i arteria uterina

Placentas beliggenhet har innvirkning på blodstrømsmønsteret i uterine arterier. Ved et svangerskap hvor den største delen av placenta er plassert tydelig på den ene siden av uterus (lateralt), har arteria uterina på den placentære siden lavere blodstrømsmotstand enn arterien på den ikke-placentære siden (Oosterhof og Aarnoudse 1992, Ito *et al.* 1998, Antsaklis *et al.* 2000). Denne forskjellen er mest tydelig opptil svangerskapsuke 20, og deretter minsker forskjellen. Årsaken er mest sannsynlig at arteria uterina på den placentære siden står for hoveddelen av blodforsyningen til placenta i første halvdel av svangerskapet. Senere dannes det flere kollaterale forbindelser mellom venstre og høyre arteria uterina, noe som kan forklare at forskjellen blir mindre (Oosterhof og Aarnoudse 1992). I de tilfellene hvor placenta er plassert mer sentralt i uterus, er det ikke påvist noen store forskjeller på blodstrømsmotstand mellom venstre og høyre arteria uterina (Ito *et al.* 1990, Ito *et al.* 1998).

I fagmiljøet finnes motstridende meninger om hvilken betydning placentas beliggenhet har for tolkning av dopplerfunn i arteria uterina. Det er uklart om arteria uterina på den placentære eller ikke-placentære siden er best egnet til å predikere utvikling av komplikasjoner i svangerskapet. Flere forfattere har konkludert med at den placentære siden av arteria uterina er best egnet for dette formålet (Kofinas *et al.* 1992, North *et al.* 1994, Ito *et al.* 1998, Antsaklis *et al.* 2000). Noen av disse studiene hadde utelukket visse placentaposisjoner og dermed vil tolkning av dopplerfunnene være noe problematisk når placenta er lokalisert enten i fundus (øverste delen av uterus), i nedre uterinsegment (den nederste delen) eller sentralt i uterus (Kofinas *et al.* 1992, Ito *et al.* 1998).

Det kan i noen tilfeller være vanskelig å definere om placenta ligger mest til høyre eller venstre i uterus. Det finnes to måter å vurdere dopplerfunn i arteria uterina på uten at en trenger å ta hensyn til placentas beliggenhet. Den ene er å benytte gjennomsnittlig pulsatiliteitsindeks av venstre og høyre arteria uterina (mean PI) eller å bruke arteria uterina skår (AUS).

Begrunnelsen for at mean PI kan benyttes uten at en trenger å ta hensyn til placentas beliggenhet er basert på en studie hvor 110 gravide med ukomplisert og 421 gravide med komplisert svangerskapsforløp ble inkludert (Hofstætter *et al.* 1996). Hos 110 gravide (med ukomplisert svangerskapsforløp) var mean PI 0,81 (mean + 2 SD = 1,20) av alle målinger.

Når man tok hensyn til placentas beliggenhet i denne gruppen, var mean PI i arteria uterina på den placentære siden 0,65 (mean + 2 SD = 1,00) og på den ikke-placentære siden 0,90 (mean + 2 SD = 1,40). Dermed er mean PI (placentær/ikke-placentær siden) lik mean PI av alle målinger. I tillegg konkluderte forfatterne med at mean PI er bedre egnet til å forutsi ”uheldig” svangerskapsutfall (både maternelle og føtale) enn målinger i arteria uterina enten på den placentære eller på den ikke-placentære siden.

Hernandez-Andrade og medarbeidere (2002) evaluerte arteria uterina skår og alvorlig perinatalt utfall (blant annet SGA og preterm fødsel) og hvilken betydning placentas beliggenhet hadde i denne sammenhengen. Forfatterne konkluderte med at placentas beliggenhet ikke hadde innvirkning på resultatene, og at metoden dermed kan brukes ved vurdering av uteroplacentære sirkulasjonsforhold uten å ta hensyn til placentas beliggenhet.

Uteruskontraksjoner har innvirkning på blodsirkulasjonen i arteria uterina (Fleischer *et al.* 1987, Bower *et al.* 1991). To grupper av gravide, en hvor det var påvist et normalt og en med et unormalt dopplerfunn i arteria uterina ble undersøkt. I begge grupper ble det påvist endringer i blodsirkulasjonen i forbindelse med uteruskontraksjoner. Det ble registrert dypere tidlig diastolisk notch, høyere PI-verdier og i noen tilfeller ble det påvist opphevet diastolisk blodstrøm i arteria uterina under kontraksjon. De høyeste PI-verdiene ble påvist under toppen av kontraksjonen (Bower *et al.* 1991).

Tidligere studier om doppler ultralyd av arteria uterina

De første studiene av uteroplacentær blodsirkulasjon og utvikling av svangerskapskomplikasjoner ble publisert på midten av 1980-tallet (Campbell *et al.* 1983, Campbell *et al.* 1986). Selv om ultralydteknologien ikke var så avanserte den gangen, ble det vist en sammenheng mellom et dopplerfunn og forekomst av preeklampsi samt vekstrestriksjon. Forekomsten av preeklampsi og vekstrestriksjon var hyppigere hos gravide som hadde økt motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen enn hos gravide som hadde normal motstand (Campbell *et al.* 1983, Campbell *et al.* 1986, Steel *et al.* 1991).

De fleste og mest omfattende studiene av doppler ultralyd av arteria uterina er utført i uselekterte populasjoner i andre trimester (Albaiges *et al.* 2000, Papageorhiou *et al.* 2001, Yu *et al.* 2008). Tatt i betraktning av at de første studiene ble publisert for over 20 år siden, finnes det overraskende få slike studier utført i en høyrisikopopulasjon. I dag er interessen i

internasjonal forskningssammenheng rettet mot doppler ultralyd av arteria uterina i første trimester.

Ved de tidligere studiene som er gjennomførte i selekterte og uselekterte populasjoner er det benyttet forskjellige metoder. Dette gjenspeiler mangel på standardiserte internasjonale retningslinjer for denne undersøkelsen. Tidligere forskningsresultater som presenteres i dette kapitlet er utført i andre trimester i en populasjon med høy risiko for hypertensive sykdommer og komplikasjoner i svangerskapet.

Bower og medarbeidere (1993) viste at tidlig diastolisk notch (uni- og bilateral) var best egnet til å predikere utvikling av preeklampsi (prevalens 1,8 %). Hvis det var påvist et unormalt funn økte risikoen 68 ganger for preeklampsiutvikling i svangerskapet (RR = relativ risiko 68 og PPV = positiv prediktiv verdi 28 %). Ved et normalt dopplerfunn var sannsynligheten for preeklampsi nesten ikke eksisterende (NPV = negativ prediktiv verdi 99,5 %). Alle gravide som ble forløst før svangerskapsuke 34 pga preeklampsi hadde et unormalt dopplerfunn. Resultatene tydet imidlertid på at undersøkelsen ikke var egnet til å forutsi utvikling av svangerskapshypertensjon.

Harrington og medarbeidere (1996) viste at bilateral tidlig diastolisk notch var bedre til å forutsi komplikasjonsutvikling enn unilateral tidlig diastolisk notch. Når det gjaldt svangerskapslengde (fødsel før svangerskapsuke 34 pga den aktuelle komplikasjonen) viste det seg at funn av notch var best egnet til å forutsi utvikling av preeklampsi og vekstrestriksjon. Forekomsten av preeklampsi i studien var 3,6 % og av vekstrestriksjon 10,6 %. Risikoen for preeklampsi økte 107 ganger hvis det ble påvist et bilateral notchfunn (RR 107 og PPV 27 %). Ved et normalt funn var sannsynligheten for preeklampsiutvikling liten med en negativ prediktiv verdi på 99,7 %. For vekstrestriksjon var de respektive tallene RR 33,7, PPV 31,2 % og NPV 99 %. Forekomsten av placentalsøstning i studien var 1,1% og risikoen økte 12,3 ganger etter et unormalt dopplerfunn i arteria uterina (RR 12,3 og PPV 4,0 %). Sannsynligheten for placentalsøstning ved et normalt dopplerfunn var nærmest null (NPV 99,7 %). Etter at alle komplikasjoner ble slått sammen, viste studien at den generelle risikoen for komplikasjonsutvikling i svangerskapet økte 27,7 ved bilateralt funn av notch i arteria uterina (RR 27,7 og PPV 37,5 %) og sannsynligheten for komplikasjonsutvikling i svangerskapet var lav med NPV på 98,6 % ved et normalt funn.

I studien til Axt-Fliender og medarbeidere (2005) ble resistensindeks (RI) og tidlig diastolisk notch benyttet på en risikopopulasjon. Både uni- og bilateralt dopplerfunn ble analysert. Resultatene tyder på at bilateralt funn (både $RI > 0,7$ og tidlig diastolisk notch) var en sterk prediktor for komplikasjonutvikling i svangerskapet. I studien ble ”alvorlig svangerskapsutfall” definert som fødsel før svangerskapsuke 34 pga preeklampsi (med/uten vekstretardasjon) og/eller placentalsøstning samt intrauterin fosterdød uavhengig av svangerskapslengde (prevalens 25 %). Ved funn av bilateral notch i arteria uterina økte risikoen 12,7 ganger for ”alvorlig svangerskapsutfall” (RR 12,7 og PPV 33 %). Sannsynligheten for alvorlig komplikasjonsutvikling var derimot lav ved normalt funn (NPV 97 %). Når resistensindeks ($RI > 0,7$) ble benyttet som dopplerparameter var de respektive tallene RR 10,9, PPV 67 % og NPV 94 %. Forfatterne konkluderte med at doppler ultralyd av arteria uterina er egnet for prediksjon av unormalt svangerskapsutfall hos gravide i en høyrisikopopulasjon.

I en annen studie (Coleman *et al.* 2000) ble ulike dopplerparametre og kombinasjoner av disse brukt til å forutsi komplikasjonsutvikling blant risikogravide. Bilateral høy resistensindeks ($RI > 0,7$) kombinert med notching (både uni- og bilateral) var stort sett best for dette formålet. Bilateral tidlig diastolisk notch i arteria uterina viste seg å være den beste dopplerparameteren ved prediksjon av ”alvorlig svangerskapsutfall”, definert som fødsel før svangerskapsuke 34 pga preeklampsi (med/uten vekstrestriksjon), placentalsøstning eller intrauterin fosterdød uavhengig av svangerskapslengde. Prevalensen av ”alvorlig svangerskapsutfall” i denne studien var 18 %. Ved funn av bilateral notch i arteria uterina økte risikoen 12,7 ganger for ”alvorlige komplikasjoner” (RR 12,7 og PPV 65 %). Ved et normalt funn var sannsynligheten for komplikasjonsutvikling liten (NPV 94 %). Forekomsten av preeklampsi i studien var 28 %. Preeklampsi var ikke definert som ”early onset” eller ”late onset”. Ved unormalt dopplerfunn økte risikoen 7,6 ganger for preeklampsiutvikling (RR 7,6 og PPV 60 %). Ved normalt dopplerfunn var sannsynligheten for preeklampsiutvikling 27 % (NPV 73 %). Forekomst av vekstrestriksjon i studien var 27 % (definert som SGA). Risikoen økte 5,3 ganger ved et unormalt dopplerfunn (RR 5,3 og PPV 70 %). Ved normalt dopplerfunn var sannsynligheten for vekstrestriksjon 24 % (NPV 76%). Det var kun 5 % av gravide med normalt dopplerfunn som utviklet komplikasjoner i svangerskapet. Forfatterne konkluderte med at doppler ultralyd av arteria uterina er egnet som diagnostisk undersøkelse hos gravide i en høyrisikopopulasjon. Dette gjaldt spesielt undersøkelsens diagnostiske evne til å predikere utvikling av alvorlige komplikasjoner i svangerskapet (Coleman *et al.* 2000).

I en oversiktsartikkel oppsummerte Cnossen og medarbeidere (2008) 135 studier om doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for preeklampsi og vekstrestriksjon (i både lav- og høyrisikopopulasjon). For høyrisikogravide var resultatet av metaanalysen basert på få studier med et relativt lite pasientmateriale. Undersøkelsens diagnostiske evne til å forutsi utvikling av alvorlig preeklampsi ble evaluert på bakgrunn av en studie (N = 28) med resistensindeks som dopplerparameter (unormalt funn RI > 0,58). Undersøkelsen hadde en sensitivitet på 80 %, spesifisitet på 78 %, LH ratio (+) 3,7 og LH ratio (-) 0,26. For vekstrestriksjon hadde undersøkelsen en sensitivitet på 45 %, spesifisitet på 90 %, LH ratio (+) på 4,3 og LH ratio (-) på 0,62 (dopplerparameter RI kombinert med funn av notch). Forfatterne konkluderte med at doppler ultralyd av arteria uterina hadde en bedre diagnostisk evne til prediksjon av preeklampsi enn vekstrestriksjon.

Morris og medarbeidere (1998) viste at gravide som hadde et unormalt dopplerfunn ved undersøkelsen hadde kortere svangerskapslengde (35+3 mot 39+0 uker), høyere forekomst av preeklampsi (LH ratio (+) 3,4) og intrauterin fosterdød (LH ratio (+) 2,7). Det var marginalt flere SGA-foster (LH ratio (+) 1,6). Dette var imidlertid ikke statistisk signifikant sammenlignet med gravide som hadde et normalt dopplerfunn. I likhet til Bower og medarbeidere (1993) fant de at undersøkelsen ikke var egnet til å forutsi utvikling av svangerskaphypertensjon.

Noen få studier har evaluert doppler ultralyd av arteria uterina hos gravide med kronisk hypertensjon. Den mest omfattende studien (Roncaglia *et al.* 2008) inkluderte 182 gravide med kronisk hypertensjon hvor svangerskapsutfall var definert som ”superimposed” preeklampsi, vekstrestriksjon, forverring av hypertensjon, svangerskapslengde og fødselsvekt. Doppler ultralyd av arteria uterina var ikke egnet til å forutsi forverring av kronisk hypertensjon (uten proteinuri) i svangerskapet. Gravide som hadde et unormalt dopplerfunn ved undersøkelsen hadde betydelig kortere svangerskapslengde, lavere fødselsvekt og hyppigere forekomst av preeklampsi og vekstrestriksjon sammenlignet med gravide som hadde et normalt dopplerfunn. Prevalensen av preeklampsi i materialet var 13 %. Undersøkelsens evne til å forutsi denne tilstanden hadde en sensitivitet på 75 %, spesifisitet på 70 %, PPV på 28 %, NPV på 95 %, LH ratio (+) på 2,5 og LH ratio (-) på 0,36. Vekstrestriksjon forekom hos 25 % og undersøkelsen hadde sensitivitet på 65 %, spesifisitet på 74 %, PPV på 46 %, NPV på 86 %, LH ratio (+) på 2,5 og LH (-) på 0,47.

Det har blitt publisert to mindre studier om doppler ultralyd av arteria uterina med lignende problemstilling og risikopopulasjon. Resultatene var sammenfallende med studien til Roncaglia og medarbeidere (Caruso *et al.* 1996, Frusca *et al.* 1998).

Det er publisert noen få studier som har brukt arteria uterina skår (AUS) (tabell 1) til prediksjon av svangerskapsutfall (Sekizuka *et al.* 1997, Hernandez- Andrade *et al.* 2002, Gudmundsson *et al.* 2003, Li *et al.* 2005). Disse studiene var utført senere i svangerskapet enn de ovennente ”tradisjonelle” studiene. Svangerskapsutfall, både maternelle og føtale var dermed definert noe annerledes enn i de tidligere refererte studiene. Felles for studiene er at de var gjennomført i tredje trimester og at de gravide som var inkluderte allerede hadde utviklet hypertensive komplikasjoner. Ved litteratursøk har jeg ikke funnet noen studier om doppler ultralyd av arteria uterina som er gjennomført i andre trimester med AUS som ”dopplerparameter”.

Et felles funn i studiene var at resultatene viste en sammenheng mellom arteria uterina skår og ”uheldig” svangerskapsutfall. Gravide med høyt skår (AUS 3 og 4), som tegn på høy motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen hadde større forekomst av både maternelle og føtale komplikasjoner enn gravide med lavt skår (AUS 0–2). I hver gruppe økte forekomsten av komplikasjoner parallelt med stigende arteria uterina skår (positive prediktive verdier fra 70–100 % for ”alvorlig” perinatal utfall i studien til Hernandez-Andrade og medarbeidere 2002) (Sekizuka *et al.* 1997, Hernandez-Andrade *et al.* 2002, Li *et al.* 2005).

4 Metode

4.1 Studiedesign og hensikt

Masteroppgaven er en retrospektiv kohortstudie, hvor hensikten er å evaluere i hvilken grad doppler ultralyd av arteria uterina i andre trimester er egnet til å predikere utfallet av svangerskapet hos risikogravide.

4.2 Tilgang til forskningsfeltet og etikk

Siden år 2004 har doppler ultralyd av arteria uterina hos risikogravide vært satt i system ved Avdeling for fostermedisin ved Oslo Universitetssykehus, avdeling Ullevål. Jeg arbeider ved denne avdelingen, og doppler ultralyd av arteria uterina er en undersøkelse som inngår i mine arbeidsoppgaver.

Denne aktuelle studien ble ikke definert som et forskningsprosjekt men ble betraktet som kvalitetssikring eller produktkontroll fordi studien ikke førte til nye undersøkelser. Tillatelse til studien ble søkt ved hjelp av skjemaet "Ullevål – registreringsskjemaet for forskningsprosjekter", som ble godkjent av daværende klinikkssjef etter forhåndsvurdering og råd fra kvinneklinikkens forskningsrådgiver.

Selv om denne type prosjekt faller utenfor meldeplikten til REK (regional etisk komite), og det kreves hverken pasientsamtykke eller pasientinformasjon, ble studien sikret personvernmessig. Personvernombudet ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, ble informert om studien. Etter tilråding fra kvinneklinikkens forskningsrådgiver og personverombud om innsamling og databehandling av personopplysninger, ble anonymt datamateriale valgt til å brukes i studien. Ved å bruke anonymt datamaterialet var melding til datatilsynet ikke nødvendig. En del av datamaterialet var papirdokumentasjon, som ble oppbevært sikret i et skap. Dette materialet vil bli destruert etter at oppgaven er ferdigstilt. Opplysninger om svangerskapet er registrert anonymt i en SPSS datamatrise. Det finnes ikke mulighet til å identifisere gravide som er med i denne studien, og av den grunn trenger ikke SPSS datamatrise slettes etter at oppgaven er ferdig. Registreringsskjemaet ble tilsendt til divisjonens forskningsutvalget (FUS) som gav følgende tilbakemelding "denne typen studien

trenger verken meldes til FUS for godkjenning eller registreres som pågående forskningsprosjekt ved divisjonen” (sitat fra e-mail).

Studien innebar ingen ulemper for studiepopulasjonen, de nødvendige tillatelser forelå og personvernet var ivaretatt. Det ble ikke ansett etisk betenkelig å gjennomføre studien.

4.3 Innsamling av datamaterialet

Innsamling av datamaterialet ble gjennomført i juni 2009. Etter å ha identifisert de gravide som ble undersøkt med doppler ultralyd av arteria uterina i perioden 2007–2008, ble opplysninger innhentet både fra papirjournal og elektronisk fødejournal. For 2007 ble opplysningene om kvinnens helsetilstand og tidligere svangerskap (finnes i ”Helsekort for gravide”) innhentet fra papirjournalen, likeså resultatene fra ultralydundersøkelsen. Fra 2008 er alle disse skjemaene skannet inn elektronisk i pasientjournalssystemet Doculive.

Opplysninger om svangerskapsforløp og eventuelle komplikasjoner er dokumentert i en elektronisk pasientjournal. Ved et normalt svangerskapsforløp er de nødvendige opplysningene registrerte i en fødselsprotokoll (papirbasert bok, som oppbevares på hver fødeavdeling).

Datamaterialet ble lagt inn i et SPSS-skjema uten pasientkode (anonymt datamaterialet) og statistiske analyser ble utført ved hjelp av SPSS versjon 15.0 (SPSS, Statistical Package for the Social Science). Grafisk fremstilling av noen av analysene ble utført i Microsoft Office Excel 2007.

4.4 Utvalget

4.4.1 Inklusjonskriterier

Utvalget bestod av 197 gravide som ble undersøkt med doppler ultralyd av arteria uterina ved svangerskapsuke 24 i perioden 2007–2008 ved Avdeling for fostermedisin ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Denne undersøkelsen er et ledd i oppfølgingen av risikogravide. Den primære målgruppen består av flergangsgravide som har en tidligere obstetrisk sykehistorie med preeklampsi, svangerskapshypertensjon, vekstrestriksjon (SGA/IUGR), placentaløsning eller intrauterin fosterdød. Det finnes også fire førstegangsggravide i utvalget. Disse kvinnene hadde kronisk hypertensjon og ble av den grunn betraktet som risikogravide.

Kvinnene ble selektert i forbindelse med ultralydundersøkelse i svangerskapsuke 18. Hvis kvinnene hadde et tidligere svangerskap komplisert med en av de nevnte tilstandene, fikk de et tilbud om doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapuke 24.

4.4.2 Eksklusjonskriterier

Kvinner som ikke fødte sitt barn ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, ble ekskludert fra studien. Kvinner som ble undersøkt med doppler ultralyd av arteria uterina, men ikke fylte de ovennevnte kriteriene, ble ekskludert (kapittel 4.4.1).

4.4.3 Representativt utvalg

En problemstilling ved forskning er å finne ut om studieresultatene kan generaliseres til å gjelde større populasjoner enn den aktuelle studiepopulasjonen. For å kunne generalisere må utvalget være representativt for den populasjonen som konklusjonene skal gjelde for (Ringdal 2007). Utvalget i studien ble selektert fra den totale populasjonen av kvinner som fødte ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål (ca 7000 fødsel/år).

For at studieresultater skal være generaliserbare, bør utvalget omfatte et visst antall individer. Beregning av den nødvendige utvalgsstørrelsen er basert på presisjon i estimer og antatakelse om forekomst av sykdom eller tilstand i en studiepopulasjon. For denne studien er det anslått at hvis forekomsten av hypertensive sykdommer i risikopopulasjonen er 10 % og estimatet skal være innen et 95 % konfidensintervall, kan utvalgsstørrelsen beregnes etter formelen

$$n = (1.96 / d)^2 \times p \times (1 - p) \quad (\text{Aalen } et al. 2006)$$

der n = antall kvinner, $d = \pm 5\%$ dvs 0,05 (lengden av et 95 % KI), $p = 10\%$ dvs 0,10 (forekomst av hypertensive sykdommer). Det bør være minst 138 kvinner i studien for at konklusjoner fra studien kan utvides til å gjelde risikogravide utover denne aktuelle studiepopulasjonen.

4.5 Målemetoder og variable

Dopplermålinger av arteria uterina var utført av fem jordmødre som har spesialutdanning i ultralyddiagnostikk. Hver arterie ble målt flere ganger. I pasientjournalen dokumenteres pulsilitetsindeks (PI) og tidlig diastolisk notch på begge uterine arterier. Dermed er PI på hver side gjennomsnittsverdi av flere målinger. Arteria uterina skåringsmetode (AUS) var ikke benyttet som klinisk dokumentasjon i dette materialet.

4.5.1 Målevariabel, dopplerparameter

Definisjon på dopplerparameter

- Mean pulsilitetsindeks (mean PI) er gjennomsnittlig verdi av målinger i høyre og venstre arteria uterina. Et normalt dopplerfunn er definert som $\text{mean PI} \leq 1,20$ og et unormalt dopplerfunn $\text{mean PI} > 1,20$.
- Tidlig diastolisk notch. Et normalt dopplerfunn er definert som ingen eller unilateral (ensidig) tidlig diastolisk notch i arteria uterina. Et unormalt dopplerfunn er definert som bilateralt (tosidig) tidlig diastolisk notch.
- Arteria uterina skår (AUS). Et normalt dopplerfunn er definert som AUS 0–1 og et unormalt dopplerfunn er definert som AUS 2–4.

Analysen ble gjennomført med disse tre målevariablene. Selv om alle målevariablene gir forholdsvis lik informasjon om samme forhold, ble hver enkelt målevariabel analysert separat i relasjon til svangerskapsutfall.

Bearbeiding av datamaterialet, målevariabel

Mean PI (gjennomsnittlig verdi av målinger i høyre og venstre arteria uterina) var registrert i datamatriksen som numerisk kontinuerlig variabel. For å kunne lage flere analyser, ble variabelen omkodet i SPSS til en dikotom variabel. $\text{Mean PI} > 1,20$ ble definert som et unormalt dopplerfunn (positiv testresultat) og $\text{mean PI} \leq 1,20$ som et normalt dopplerfunn (negativ testresultat) (Hoffstætt *et al.* 1996).

Tidlig diastolisk notch var registrert i datamatriksen som en kategorisk variabel. Denne variabelen var beskrevet på tre ulike måter: Uterine arterier uten tidlig diastolisk notch, unilateral (ensidig) eller bilateral (tosidig) tidlig diastolisk notch. Denne kategoriske variabelen ble omkodet til en dikotom variabel på følgende måte: Uterine arterier uten eller

med unilateral tidlig diastolisk notch ble definert som et normalt dopplerfunn (negativt testresultat), og bilateral tidlig diastolisk notch i arteria uterina ble definert som et unormalt dopplerfunn (positivt testresultat). En slik definisjon begrunnes med tidligere studier som har vist at bilateral tidlig diastolisk notch er bedre prediktor for å forutsi utvikling av svangerskapskomplikasjoner enn unilateral tidlig diastolisk notch (Hoffstættner *et al.* 1996).

Arteria uterina skår (AUS) var registrert i datamatriksen som kategorisk variabel med fem mulige verdier, fra 0 til 4. I analysene var det hensiktsmessig å bruke AUS som dikotom variabel. AUS ble omkodet til dikotom variabel på følgende måte: AUS 0 og AUS 1 ble definert som normale dopplerfunn (negativt testresultat) og AUS 2, AUS 3 og AUS 4 ble definert som unormale dopplerfunn (positivt testresultat). Denne definisjonen av arteria uterina skår er basert på en studie som ved hjelp av ROC kurve analyse viste at $AUS \geq 2$ gav den beste prediksjonen for komplikasjonsutvikling (perinatalt utfall) (Hernandez-Andrade *et al.* 2002).

4.5.2 Svangerskapsutfall, utfallsvariabler

- ”Early onset” preeklampsi, sykdomsdebut og diagnose før 34 fullgåtte svangerskapsuker
- ”Late onset” preeklampsi, sykdomsdebut og diagnose etter 34 fullgåtte svangerskapsuker
- Hypertensjon (forverring av kronisk hypertensjon og svangerskapshypertensjon)
- Vekstrestriksjon (SGA/IUGR)
- Normalt svangerskap

Det var ingen i utvalget med placentalsøstning eller intrauterin fosterdød, og av den grunn er ikke disse komplikasjonene definert som utfallsvariabler i studien.

Definisjon av svangerskapsutfall

Svangerskapslengde er basert på Eik-Nes’ tabell hvor svangerskapslengde er 282 dager dvs 40 uker og 2 dager (Eik-Nes og Grøttum 1983). Svangerskapslengde over 42 +2 fullgåtte uker er definert som overtidig svangerskap og fødsel under 37 fullgåtte uker er definert som for tidlig (preterm) fødsel.

Svangerskapsutfall baserer seg på definisjoner som brukes ved kvinneklinikken ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Definisjonene er hentet fra en veileder i obstetikk, utgitt av Den Norske Legeforening/Norsk gynekologisk forening (2008).

- Preeklampsi ble definert som hypertensjon, blodtrykk (BT) $\geq 140/90$ og proteinuri, urinstix + 1, som inntreffer etter svangerskapsuke 20. Preeklampsi med sykdomsdebut før og etter 34 fullgåtte svangerskapsuker dvs "early onset" preeklampsi og "late onset" preeklampsi ble analysert hver for seg. Begrunnelse for valget er basert på nåværende kunnskap om sykdommens etiologi dvs at "early onset" og "late onset" preeklampsi antakelig dreier seg om to sykdommer med forskjellige etiologi og patogenese.
- Hypertensjon ble definert som BT $\geq 140/90$ uten forekomst av proteinuri. På grunn av forholdsvis lite datamateriale ble ikke kronisk hypertensjon og svangershypertensjon analysert hver for seg. Hypertensjon inkluderer både forverring av kronisk hypertensjon og svangerskapshypertensjon. Det ble ikke tatt hensyn til medikamentell behandling av kronisk hypertensjon i studien.
- Vekstrestriksjon ble definert som - 2 standardavvik (-22 %) fra normal tilvekstkurve for fosterpopulasjonen. Beregningen tar utgangspunkt i aktuell fødselsvekt i forhold til forventet fødselsvekt i den svangerskapsuken barnet ble født. I nyfødtpopulasjonen i Norge var gjennomsnittlig fødselsvekt 3475 gram i 2007 og 2008 (Medisinsk fødselsregister 2009). Gjennomsnittlig fødselsvekt 3500 gram i svangerskapsuke 40 ble benyttet som utgangspunkt for å beregne vekstavvik. I skjemaet som ble benyttet ved ultralydundersøkelse finnes det en tilvekstkurve som angir forventet (gjennomsnittlig) fødselsvekt i forhold til svangerskapsuke (vedlegg 1). Begrepet vekstrestriksjon omfatter både SGA og IUGR fostre. I klinikken kan det være vanskelig å finne ut om et foster som er liten for alder (SGA) viser avvikende tilvekst av genetiske årsaker eller om det foreligger en vekstrestriksjon (IUGR). I oppgaven går derfor begrepene SGA og IUGR under felles benevnelse vekstrestriksjon.

For svangerskapskomplikasjoner ble gjensidig utelukkende kategorier brukt på grunn av lite pasientmaterialet i studien.

Bearbeiding av datamaterialet, utfallsvariabel

Hver enkelt utfallsvariabel ble dikotomisert på følgende måte: f. eks. ved "early onset" preeklampsi var svangerskapsutfall enten "early onset" preeklampsi eller annet utfall. I dette eksempelet er "annet utfall" de andre mulige utfallene dvs enten "late onset" preeklampsi, hypertensjon, vekstrestriksjon eller et normalt svangerskap.

4.6 Statistiske metoder og analyser

4.6.1 Bivariate analyser – sammenheng mellom to variabler

Krysstabellanalyse

Krysstabellanalyse, 2 x 2 frekvenstabell, ble benyttet i analyser mellom to kategoriske variabler for å undersøke sammenheng mellom dopplerfunn ved ultralydundersøkelse og forekomst av svangerskapskomplikasjoner. Utfallsvariabler og målevariabel var dikotomisert (kapittel 4.5.1 og 4.5.2). Alle krysstabeller ble prosentuert med basis i den uavhengige variabelen. I dette tilfellet er det nærliggende å tenke at resultatet av dopplermåling av arteria uterina er uavhengig variabel, fordi svangerskapsutfall (avhengig variabel) eventuelt kan forklares ved hjelp av undersøkelsesresultat. Krysstabellanalyse går ut på å sammenligne observert antall med forventet antall (som en kan forvente seg å finne dersom nullhypotesen er sann). Ved signifikanstest defineres en nullhypotese (H_0) som sier at det ikke finnes forskjell eller sammenheng mellom to variabler i utvalget. Den alternative hypotesen (H_1) er at det finnes forskjell eller sammenheng mellom variabler i utvalget (Ringdal 2007). Hvis nullhypotesen er sann er det ingen forskjell i forekomst av svangerskapskomplikasjoner mellom de respektive gruppene med dopplerfunn (Vøllestad 2008).

På grunn av lite datamateriale (få observasjoner) for hver enkelt svangerskapskomplikasjon ble ikke-parametrisk signifikanstest (Fishers exact test) benyttet, da ”Fishers exact test er mer robust ovenfor celler med lave forventede andel” enn Pearsons khikvadrattest (Vøllestad 2008, Altmann 1991). I følge Altmann kan en tillate seg å bruke parametriske signifikanstester i analyser hvis en av cellene i krysstabellen har forventet andel under 5 (Altmann 1991). Selv om denne regelen gav muligheten til å bruke også parametrisk signifikanstest ved analysene, ble ikke-parametrisk signifikanstest brukt. Unntaksvis er parametrisk signifikanstest, Pearsons khikvadrattest, brukt i tre krysstabellanalyser (kapittel 5.2.5). Dette dreier seg om analysene der svangerskapskomplikasjoner ble slått sammen og analysert under ett. I disse krysstabellanalysene var det flere observasjoner i alle cellene og parametrisk signifikanstest ble dermed benyttet.

For krysstabellanalysene ble 5 % ($p < 0,05$) valgt som signifikansnivå. Det vil si at det er mindre enn 5 % sannsynlighet for at de observerte funn er en tilfeldighet.

4.6.2 Bayesiansk statistikk

Prediktive studier som har til hensikt å forutsi noe ved hjelp av diagnostisk test, har sin teoretisk forankring i Bayes teorem. Teoremet (Bayes lov/formel) ble publisert av Thomas Bayes i 1763 "Essay Towards Solving a Problem in the Doctrine Chances" (Aalen *et al.* 2006). Teoremet er en metode, som beregner sannsynligheter for fremtidige hendelser. Metoden baserer seg på tankegangen at sannsynlighetsvurdering, en a-priori sannsynlighet (hva en vet eller tror om sannsynlighet), kan modifiseres etter en ny erfaring (et testresultat), som er en posteriori sannsynlighet (Aalen *et al.* 2006, Juul 2008).

Diagnostisk sensitivitet, spesifisitet, prediktiv verdi og likelihood ratio

"De fleste diagnostiske tester som anvendes i medisinen, er beheftet med en viss usikkerhet" (Aalen 2006, s. 64). Selv om testen gir et positivt resultat, finnes det en mulighet for at resultatet ikke stemmer dvs at testresultatet er et falsk positivt svar. Tilsvarende kan et negativt resultat være et falskt negativt svar (Aalen *et al.* 2006). En metode som gir informasjon om hvor pålitelig undersøkelsen er som diagnostisk test er basert på 2 x 2 tabell, såkalt "golden standard test" (Petrien og Sabin 2005).

Ved å vurdere hvor informativ undersøkelsen er i forhold til å forutsi svangerskapsutfall benyttes begreper som sensitivitet, spesifisitet, positiv/negativ prediktiv verdi og positiv/negativ likelihood ratio (sannsynlighetsrate) for dette formålet.

Tabell 2 Golden standard test (Petrien og Sabin 2005)

Testresultat	SYKDOMSSTATUS		Total	Prediktiv verdi (posteriori)
	Positiv (sykdom)	Negativ (ikke sykdom)		
Patologisk doppler funn (positiv test)	Sann positiv a	Falsk positiv b	a + b	Positiv prediktiv verdi (PPV) $a / (a + b)$
Normal doppler funn (negativ test)	Falsk negativ c	Sann negativ d	c + d	Negativ prediktiv verdi (NPV) $d / (c + d)$
Total	a + c Sensitivitet $a / (a + c)$	b + d Spesifisitet $d / (b + d)$	n = 197 (a + b + c + d) Prevalens (apriori) (a + c) / n	

- Positiv likelihood ratio (LH+) = sensitivitet / (1 – spesifisitet)
- Negativ likelihood ratio (LH-) = (1 – sensitivitet)/spesifisitet

Tabell 2 illustrerer hvordan "golden standard test" er anvendt i studien ved evaluering av doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse. Et positivt testresultat er et

unormalt dopplerfunn (= patologisk) og et negativt testresultat betyr et normalt dopplerfunn. Utfallsvariabel (sykdom) er positiv hvis det blir påvist svangerskapskomplikasjon og utfallsvariabel er negativ i de tilfellene det ikke påvises utvikling av den aktuelle svangerskapskomplikasjonen.

Sensitivitet (følsomhet) betyr testens evne til å identifisere alle individene som er syke i en gruppe, dette vil si at sensitivitet forteller om testens evne til å finne ”de sanne positive”. Sensitivitet tar kun hensyn til de individene i utvalget som har sykdom, dermed sier sensitivitet ikke noe om de individene, som ikke har sykdom men likevel har et positivt testresultat, ”de falske positive” (Altmann 1991, Juul 2008).

Spesifisitet er testens evne til å identifisere alle individene i en gruppe som er friske ”de sanne negative”. Spesifisitet sier ikke noe om ”de falske negative” individer, som har sykdom men likevel et negativt testresultat (Altmann 1991, Juul 2008). Begrepene sensitivitet og spesifisitet forteller ikke noe om sannsynlighet for sykdom etter et gitt testresultat (Juul 2008).

En perfekt diagnostisk test har sensitivitet og spesifisitet på 100 %. En slik situasjon oppnåes skjelden, men en diagnostisk test som har sensitivitet og spesifisitet over 90 % kan betraktes som en god diagnostisk test.

Begrepene positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) refererer til sannsynlighet til sykdom/ikke sykdom etter et gitt testresultat. Begrepene er posteriori sannsynligheter, der a-priori sannsynlighet er sykdommens forekomst i utvalget (prevalens) dvs sannsynlighet for sykdom før en vet testresultat. Testens positive prediktive verdi forteller om sannsynlighet for sykdom ved et positivt testresultat mens testens negative prediktive verdi forteller om sannsynlighet for å være frisk hvis testresultat er negativt (Altmann 1991, Juul 2008). Sykdommens prevalens i en populasjon har betydning for testens prediktive verdier. I en populasjon hvor forekomst av sykdom er hyppig, vil testens prediktive verdier være høyere enn i populasjon hvor forekomst av sykdom er relativt skjelden (Petrie og Sabin 2005).

Likelihood ratio (LH ratio) kombinerer testens sensitivitet og spesifisitet. Positiv LH ratio (LH ratio +) forteller noe om forholdet mellom ”de sanne positive” (sensitivitet) og ”de falske positive” ($1 - \text{spesifisitet}$) hvis testresultat er positivt. Dette er en ratio (forholdstall) mellom sannsynligheter for et positivt testresultat hos de syke og friske (Juul 2008). Positiv likelihood ratio sier noe om hvor stor sannsynlighet er for at en finner et positivt testresultat hos et

individ som har sykdom sammenlignet med et individ som har et positivt testresultat, men er frisk, dvs hvor mye øker sykdomsrisikoen ved et positivt testresultat. Negativ likelihood ratio (LH ratio -) forteller om forhold mellom ”de sanne negative” og ”de falske negative” hvis testresultat er negativt. Negativ likelihood ratio sier noe om sannsynligheten for å være frisk ved et negativt testresultat, dvs hvor mye reduseres sykdomsrisikoen (Juul 2008).

LH ratio (+) over 1 betyr økt sannsynlighet for at et individ som har et positivt testresultat har sykdom og LH ratio (+) under 1 reduserer sannsynnighet for at et individ med et positivt testresultat har sykdom. Tilsvarende LH ratio (-) over 1 betyr økt sannsynlighet for at et individ som har et negativt testresultat har sykdom og LH ratio (-) under 1 reduserer sannsynligheten for sykdom hos et individ hvis testresultat er negativt (Katz 2006).

Ved tolkning av likelihood ratio bør LH ratio (+) være over 10 og LH ratio (-) være så nære 0 som mulig ($< 0,01$) for at undersøkelsen kan betraktes som en god diagnostisk test (Petrie og Sabin 2005, Juul 2008).

5 Resultater av datamaterialet

5.1 Beskrivende statistikk

I perioden 2007–2008 ble 228 gravide undersøkt med doppler ultralyd av arteria uterina ved Avdeling for fostermedisin ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Av alle undersøkte ble 197 kvinner (86 %) inkludert i studien og 31 kvinner (14 %) ekskludert fra studien.

Ufullstendig datamateriale var hovedårsaken til eksklusjon, som gjaldt 22 kvinner (71 %) av de ekskluderte. Dette omfattet gravide som ikke fødte ved Oslo Universitetssykehus, men for de fleste var grunnen til eksklusjon manglende dokumentasjon av selve undersøkelsen. Ni kvinner (29 %) hadde fått et tilbud om undersøkelsen på annet grunnlag og ble av den grunn ekskludert fra studien.

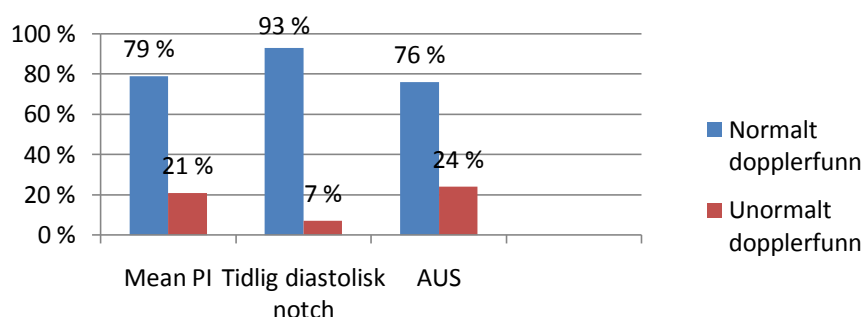
5.1.1 Utvalget

Utvalget i studien bestod av 197 risikogravide, som ble fordelt i seks gjensidig utelukkende grupper på bakgrunn av tidligere sykehistorie. Risikobakgrunn for utvalget var enten kronisk hypertensjon eller obstetrisk sykehistorie i form av preeklampsi ("early onset" og "late onset"), vekstrestriksjon (IUGR/SGA), hypertensjon (kronisk og svangerskapshypertensjon), abruptio placentae og intrauterin fosterdød (tabell 3). Hvis de gravide hadde flere kompliserte svangerskap tidligere, ble komplikasjon i det forrige svangerskapet før det aktuelle svangerskap registrert som risikobakgrunn.

Tabell 3 Risikobakgrunn for utvalget (N=197)

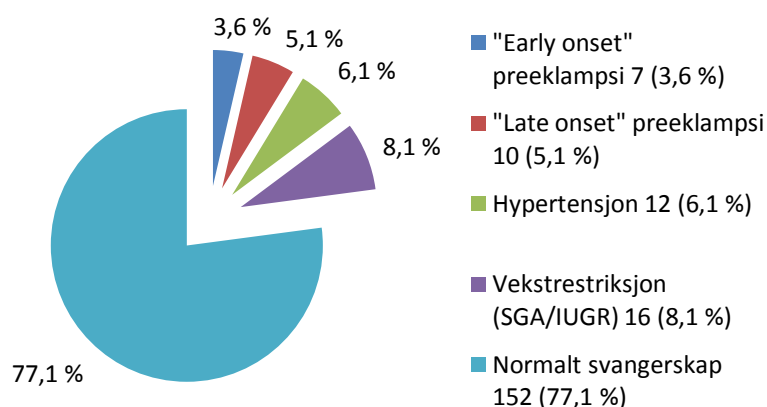
Risikobakgrunn for utvalget	Antall (%)
"Early onset" preeklampsi	28 (14 %)
"Late onset" preeklampsi	39 (20 %)
Vekstrestriksjon	89 (45 %)
Hypertensjon	17 (9 %)
Abruptio placentae	5 (2 %)
Intrauterin fosterdød	19 (10 %)

Gjennomsnittlig svangerskapslengde ved undersøkelses tidspunkt var 24 uker og 3 dager (range 20 + 1 uker–29 + 6 uker).



Figur 12 Et normalt og unormalt dopplerfunn i utvalget. Mean PI (mean pulsilitetsindeks), tidlig diastolisk notch og AUS (arteria uterina skår) som dopplerparameter

Figur 12 fremstiller hvordan forekomst av normalt eller unormalt dopplerfunn var avhengig av hvilken dopplerparameter som ble benyttet i forbindelse med undersøkelse.

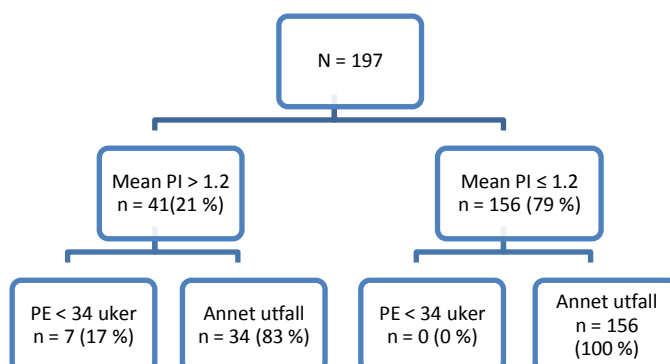


Figur 13 Svangerskapsutfall i utvalget angitt i antall og prosenter N = 197. (*SGA small for gestational age, *IUGR intrauterin growth restriction)

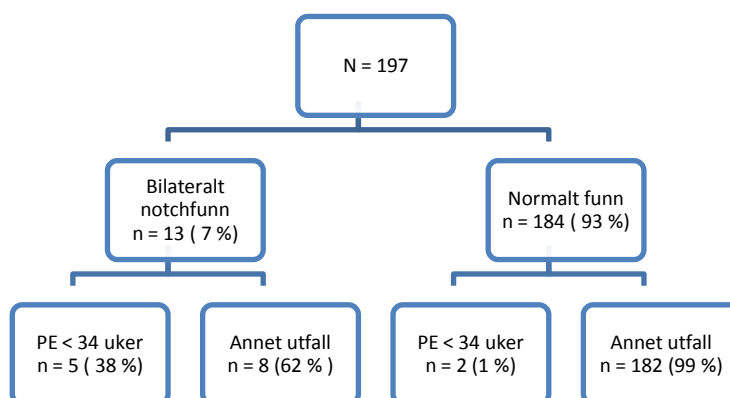
Figur 13 illustrerer forekomst av de ulike svangerskapskomplikasjonene i utvalget.

5.2 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse

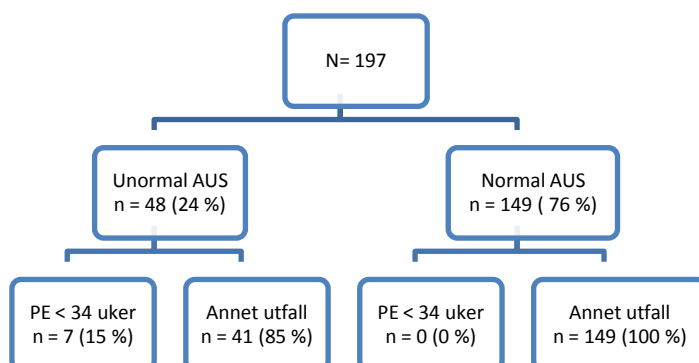
5.2.1 Prediksjon av "early onset" preeklampsi



Figur 14 Forekomst av "early onset" preeklampsi (PE < 34 uker) hos kvinner med et unormalt og et normalt dopplerfunn i arteria uterina. Mean PI som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p < 0,001)



Figur 15 Forekomst av "early onset" preeklampsi (PE < 34 uker) hos kvinner med et unormalt og normalt dopplerfunn i arteria uterina. Tidlig diastolisk notch som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p < 0,001)



Figur 16 Forekomst av "early onset" preeklampsi (PE < 34 uker) hos kvinner med et unormalt og normalt dopplerfunn i arteria uterina. AUS som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p < 0,001)

Tabell 4 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for prediksjon av "early onset" preeklampsi. *PPV positiv prediktiv verdi *NPV negativ prediktiv verdi *LH ratio (+) positiv likelihood ratio *LH ratio (-) negativ likelihood ratio

Parameter	Sensitivitet %	Spesifisitet %	PPV %	NPV %	LH ratio (+)	LH ratio (-)
Mean PI	100	82	17	100	5.6	0
Notch	71	96	38	99	18	0.3
AUS	100	78	15	100	4.5	0

Det var betraktelig større forekomst av "early onset" preeklampsi hos gravide med et unormalt dopplerfunn enn hos gravide med et normalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24, uavhengig av hvilken dopplerparameter som ble benyttet i analysene, og forskjellen var statistisk signifikant (Fishers exact test $p < 0,001$) (figur 14–16).

Undersøkelsen hadde høy sensitivitet og hadde dermed evne til å identifisere gravide som utviklet "early onset" preeklampsi ("de sanne positive"). Når mean PI eller AUS ble benyttet som dopplerparameter var det ingen som hadde et "falsk negativt" undersøkelsesresultat. Tidlig diastolisk notch hadde noe lavere sensitivitet. Dette betyr at tidlig diastolisk notch som dopplerparameter gav flere "falske negative" undersøkelsesresultater (tabell 4).

Tidlig diastolisk notch var best til å uttrykke undersøkelsens spesifisitet. Hvis en benyttet tidlig diastolisk notch som dopplerparameter var det få som hadde "falsk positivt" undersøkelsesresultat. Doppler ultralyd av arteria uterina hadde evnen til å identifisere gravide som ikke utviklet "early onset" preeklampsi. Mean PI og AUS hadde noe lavere spesifisitet hvilket betyr at det var flere i utvalget som hadde "falske positive" undersøkelsesresultater (tabell 4).

Generelt hadde doppler ultralyd av arteria uterina en lav prediksjonsverdi for "early onset" preeklampsi, uavhengig av hvilken dopplerparameter som ble benyttet i analysene. Sannsynligheten for preeklampsiutvikling var liten selv om det ble påvist et unormalt dopplerfunn. Tidlig diastolisk notch var best for prediksjon av "early onset" preeklampsiutvikling med en positiv prediktiv verdi (PPV) på 38 %, dvs at for en gravid som hadde et unormalt dopplerfunn, var risikoen for "early onset" preeklampsiutvikling i svangerskapet 38 %. Mean PI og AUS gav noe lavere positive prediktive verdier. Forekomst av "early onset" preeklampsi (svangerskapsutfall) var 3,6 % (a-priori sannsynlighet). Posteriori sannsynlighet (etter undersøkelsesresultat) er undersøkelsens positive prediktive verdi som varierte mellom 15 % og 38 %. Selv om PPV var lav, kunne doppler ultralyd av

arteria uterina i svangerskapsuke 24 gi mer informasjon om sannsynligheten for sykdomsutvikling enn den kliniske bakgrunnsrisikoen i denne studiepopulasjonen (tabell 4).

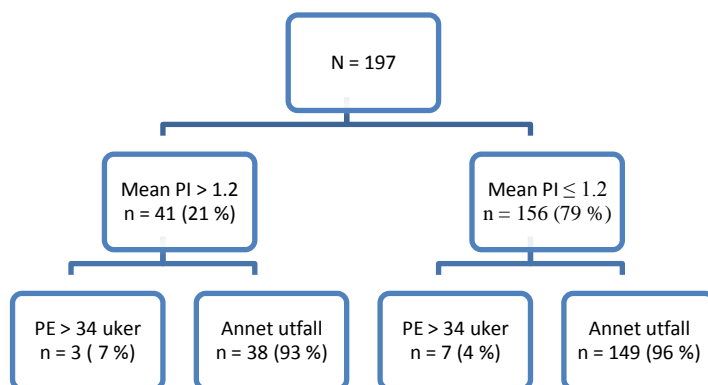
Doppler ultralyd av arteria uterina hadde en høy negativ prediktiv verdi, uavhengig av hvilken dopplerparameter som ble analysert (NPV 99–100 %). Dette betyr at det var lite sannsynlig at en gravid som hadde et normalt dopplerfunn ved undersøkelsen, utviklet ”early onset” preeklampsi i svangerskapet (tabell 4).

Alle dopplerparametre gav positiv likelihood ratio (LH ratio +) verdier over 1. Dette vil si at risikoen for ”early onset” preeklampsi økte hvis det ble påvist et unormalt dopplerfunn. Likevel var tidlig diastolisk notch den eneste dopplerparameteren som gav en verdi over 10 (positiv LH ratio 18) hvilket anses som et kjennetegn for en god diagnostisk test. En gravid som hadde bilateral tidlig diastolisk notch ved undersøkelsen, hadde 18 ganger større sjanse til å ha et riktig (”sant positivt”) undersøkelsesresultat enn å ha feil (”falsk positivt”) undersøkelsesresultat, og dermed økt risiko for ”early onset” preeklampsiutvikling i svangerskapet (tabell 4).

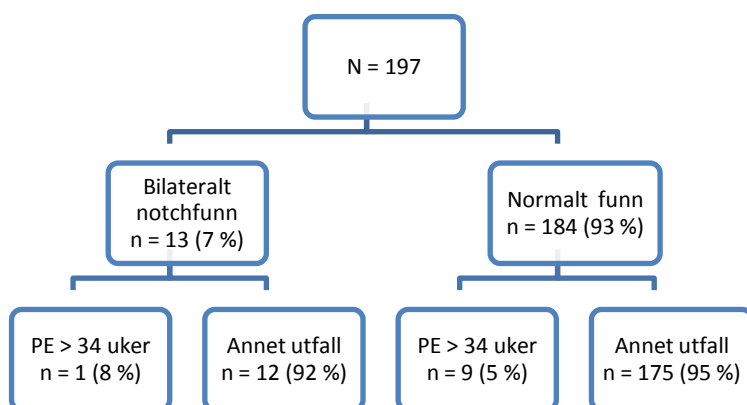
Ved et normalt dopplerfunn i arteria uterina ble sannsynligheten for ”early onset” preeklampsi redusert fordi alle dopplerparametre gav negative likelihood ratio verdier under 1. Mean PI og AUS gav optimalt resultat med LH ratio (-) på 0. Dette vil si at det ikke finnes en mulighet for at undersøkelsesresultatet kan være ”falsk negativt”. Tidlig diastolisk notch som dopplerparameter gav noe høyere LH ratio (-) verdi som betyr at det er en liten mulighet for at resultatet kan være feilaktig (”falsk negativt”) ved et normalt dopplerfunn (tabell 4).

Studien viste at doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 kan være en informativ undersøkelse for ”early onset” preeklampsiutvikling. Bilateral tidlig diastolisk notch har best prediksjonsevne. Normalt funn ved doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 er godt egnet til å utelukke utvikling av ”early onset” preeklampsi.

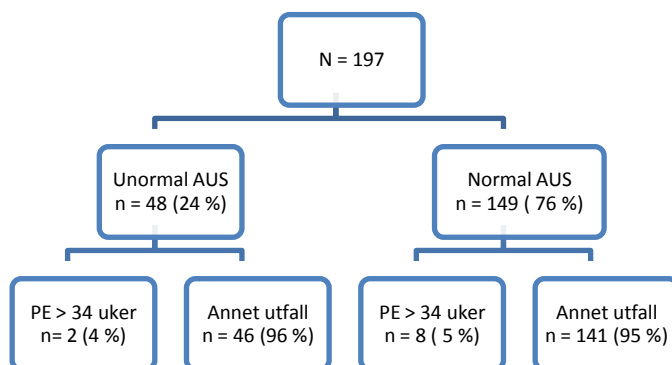
5.2.2 Prediksjon av "late onset" preeklampsi



Figur 17 Forekomst av "late onset" preeklampsi (PE > 34 uker) hos kvinner med et unormalt og normalt dopplerfunn i arteria uterina. Mean PI som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p = 0,437)



Figur 18 Forekomst av "late onset" preeklampsi (PE > 34 uker) hos kvinner med et unormalt og normalt dopplerfunn i arteria uterina. Tidlig diastolisk notch som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p = 0,503)



Figur 19 Forekomst av "late onset" preeklampsi (PE > 34 uker) hos kvinner med et unormalt og normalt dopplerfunn i arteria uterina. AUS som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p = 1,000)

Tabell 5 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for prediksjon av "late onset" preeklampsi.
 *PPV positiv prediktiv verdi *NPV negativ prediktiv verdi * LH ratio (+) positiv likelihood ratio *LH ratio (-) negativ likelihood ratio

Parameter	Sensitivitet %	Spesifisitet %	PPV %	NPV %	LH ratio (+)	LH ratio (-)
Mean PI	30	80	7	96	1.5	0.9
Notch	10	94	8	95	1.7	1.0
AUS	20	75	4	95	0.8	1.1

Det var ikke statistisk signifikant forskjell på forekomst av "late onset" preeklampsi hos kvinner med et normalt dopplerfunn og hos kvinner med et unormalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24 (Fishers exact test, mean PI: $p = 0,437$, tidlig diastolisk notch: $p = 0,503$, AUS: $p = 1,000$). Resultatene viste omtrent like stor forekomst av "late onset" preeklampsi hos kvinner i begge gruppene, uavhengig av dopplerparameter (figur 17–19).

Undersøkelsen hadde lav sensitivitet (10–30 %). Dette forteller at undersøkelsen ikke hadde evnen til å identifisere gravide som utviklet "late onset" preeklampsi dvs å identifisere "de sanne positive". I de fleste tilfellene gav undersøkelsen en "falsk negativt" undersøkelsesresultat i svangerskapuke 24 (tabell 5).

Doppler ultralyd av arteria uterina viste seg å ha relativt høy spesifisitet. Dette vil si at undersøkelsen hadde evnen til å identifisere de fleste gravide som ikke utviklet "late onset" preeklampsi. Tidlig diastolisk notch var best til å uttrykke undersøkelsens spesifisitet. Dette betyr at det var få gravide i utvalget som hadde "falsk positivt" undersøkelsesresultat. Mean PI og AUS som dopplerparameter gav noen flere "falske positive" resultater (tabell 5).

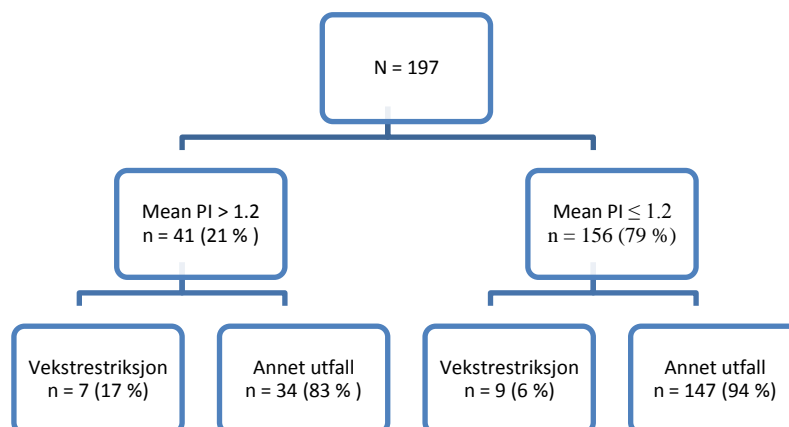
Doppler ultralyd av arteria uterina viste seg å ha ekstremt lav positiv prediktiv verdi uavhengig av dopplerparameter. I studiepopulasjon var forekomsten av "late onset" preeklampsi 5,1 %. Unormalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24 økte ikke sannsynligheten for "late onset" preeklampsiutvikling nevneverdig (tabell 5).

Undersøkelsen viste seg å ha høy negativ prediktiv verdi. Hvis en gravid hadde et normalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24, var sannsynligheten for "late onset" preeklampsiutvikling omtrent 4–5 % i denne populasjonen. Med andre ord var risikoen for "late onset" preeklampsiutvikling like stor før og etter undersøkelsen. Undersøkelsens LH ratio (+)/LH ratio (-) og PPV/NPV forteller at hverken et normalt eller unormalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24 gav noen informasjon om sannsynligheten for "late

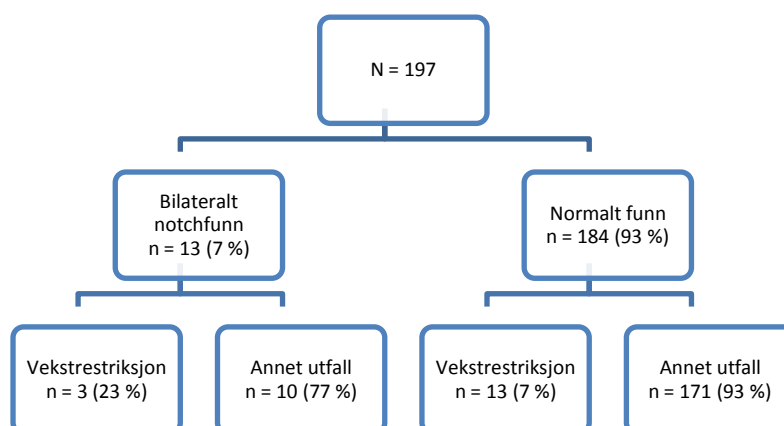
onset” preeklampiutvikling i svangerskapet, dvs om risikoen for ”late onset” preeklampi ble økt eller redusert (tabell 5).

Studien viste at doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 var lite informativ til å forutsi ”late onset” preeklampi. Det var ingen dopplerparametre som skilte seg ut.

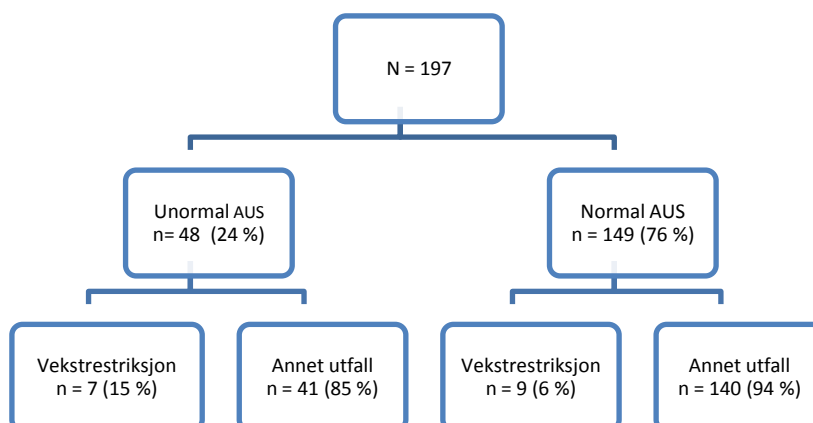
5.2.3 Prediksjon av vekstrestriksjon



Figur 20 Forekomst av vekstrestriksjon hos kvinner med et unormalt dopplerfunn og normalt dopplerfunn i arteria uterina. Mean PI som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p = 0,047)



Figur 21 Forekomst av vekstrestriksjon hos kvinner med et unormalt og et normalt dopplerfunn i arteria uterina. Tidlig diastolisk notch som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p = 0,076)



Figur 22 Forekomst av vekstrestriksjon hos kvinner med et unormalt og et normalt dopplerfunn i arteria uterina. AUS som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p = 0,072)

Tabell 6 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for prediksjon av vekstrestriksjon. *PPV positiv prediktiv verdi *NPV negativ prediktiv verdi *LH ratio (+) positiv likelihood ratio * LH ratio (-) negativ likelihood ratio

Parameter	Sensitivitet %	Spesifisitet %	PPV %	NPV %	LH ratio (+)	LH ratio (-)
Mean PI	44	81	17	94	2.3	0.7
Notch	19	94	23	93	3.2	0.9
AUS	44	77	15	94	1.9	0.7

I forbindelse med studien ble gjensidig utelukkende kategorier benyttet for svangerskapsutfall. Av den grunn sier ikke resultatene noe om forekomst av vekstrestriksjon i svangerskap med enten preeklampsi (både ”early onset” og ”late onset”) eller hypertensjon som svangerskapsutfall. Disse resultatene gjelder kun svangerskap med vekstrestriksjon uten hypertensjon- og preeklampsiutvikling.

Det var større forekomst av vekstrestriksjon hos gravide som hadde et unormalt dopplerfunn enn hos gravide som hadde et normalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24. Det var statistisk signifikant forskjell på forekomsten av vekstrestriksjon mellom de respektive gruppene når mean PI ble benyttet som dopplerparameter (Fishers exact test $p = 0,047$), men resultatene ikke var signifikante når tidlig diastolisk notch (Fishers exact test $p = 0,076$) og AUS (Fishers exact test $p = 0,072$) ble benyttet (figur 20–22).

Uavhengig av hvilken dopplerparameter som ble benyttet i analysene, viste resultatene at undersøkelsen hadde lav sensitivitet. Dette betyr at de fleste undersøkelsesresultatene var ”falske negative” og undersøkelsen hadde dermed ikke evne til å identifisere de ”sanne positive” med senere utvikling av vekstrestriksjon (tabell 6).

Doppler ultralyd av arteria uterina viste seg å ha høy spesifisitet, spesielt når tidlig diastolisk notch ble benyttet som dopplerparameter. Dette betyr at undersøkelsen hadde evne til å fange opp de fleste gravide hvor det ikke oppsto vekstrestriksjon i svangerskapet, og dermed gav undersøkelsen få ”falske positive” resultater. Det var flere ”falske positive” undersøkelsesresultater når mean PI og AUS ble benyttet som dopplerparameter (tabell 6).

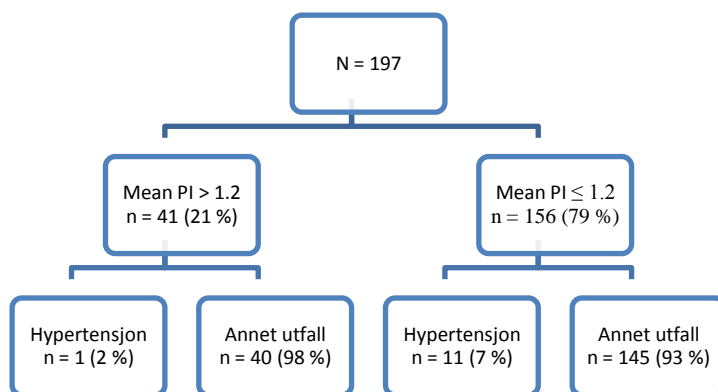
Forekomsten av vekstrestriksjon var 8,1 %. Studien viste at undersøkelsen har en lav prediksjonsverdi for utvikling av vekstrestriksjon. Sannsynligheten for utvikling av vekstrestriksjon var omtrent 20 % hvis det ble påvist et unormalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24. Dette vil si at ved et unormalt dopplerfunn ble sannsynligheten for

vekstrestriksjon omtrent fordoblet. LH ratio (+) gav tilsvarende informasjon om risikoen (sannsynligheten) for vekstrestriksjon. Denne varierte mellom 1,9–3,2 avhengig av dopplerparameter. Dette betyr at hvis det ble påvist et unormalt dopplerfunn, var det 2 til 3 ganger større sannsynlighet for at undersøkelsesresultat var sant enn feilaktig. Med andre ord var sannsynligheten for vekstrestriksjon i svangerskapet fordoblet etter undersøkelsen (tabell 6). Likevel er LH ratio (+) verdier langt fra det optimale (kapittel 4.6.2).

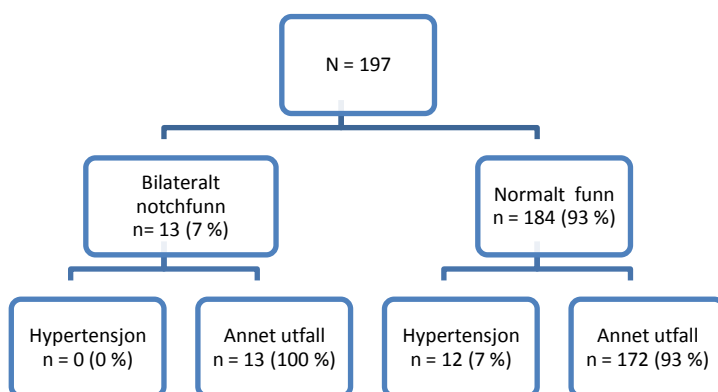
Doppler ultralyd av arteria uterina hadde NPV på 93–94 % for vekstrestriksjon. Dette vil si at sannsynligheten for vekstrestriksjon var omtrent 6–7 % hvis det ble påvist et normalt dopplerfunn. Forekomsten av vekstrestriksjon var 8,1 % og sannsynligheten for vekstrestriksjon ble ikke nevneverdig redusert etter undersøkelsen. LH ratio (-) fortalte noe om det samme. Verdier < 1 tilsa at sannsynligheten for vekstrestriksjon var noe redusert ved et normalt dopplerfunn, men disse verdiene er langt fra det optimale (tabell 6).

Doppler ultralyd av arteria uterina var noe mindre informativ til å forutsi vekstrestriksjon enn ”early onset” preeklampsi.

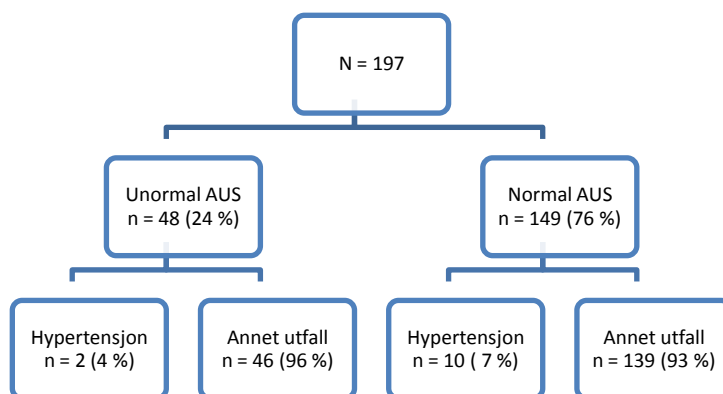
5.2.4 Prediksjon av hypertensjon



Figur 23 Forekomst av hypertensjon hos kvinner med et unormalt og et normalt dopplerfunn i arteria uterina. Mean PI som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p = 0,466).



Figur 24 Forekomst av hypertensjon hos kvinner med et unormalt og hos et normalt dopplerfunn i arteria uterina. Tidlig diastolisk notch som doppler parameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p = 1,000)



Figur 25 Forekomst av hypertensjon hos kvinner med et unormalt og et normalt dopplerfunn i arteria uterina. AUS som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 (p = 0,734)

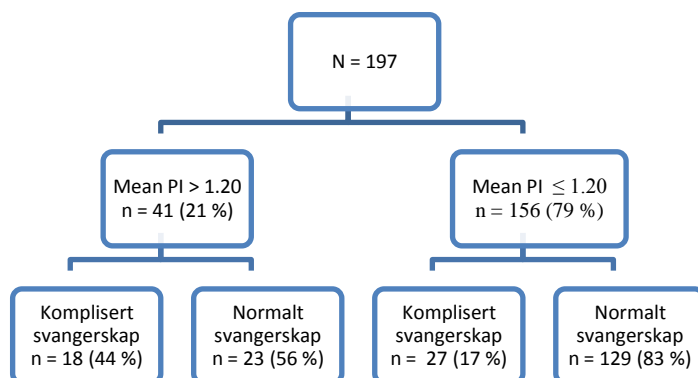
Tabell 7 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for prediksjon av hypertensjon. *PPV positiv prediktiv verdi *NPV negativ prediktiv verdi *LH ratio (+) positiv likelihood ratio * LH ratio (-) negativ likelihood ratio

Parameter	Sensitivitet %	Spesifisitet %	PPV %	NPV %	LH ratio (+)	LH ratio (-)
Mean PI	8	78	2	93	0.4	1.2
Notch	0	93	0	93	0	1.1
AUS	17	75	4	93	0.7	1.1

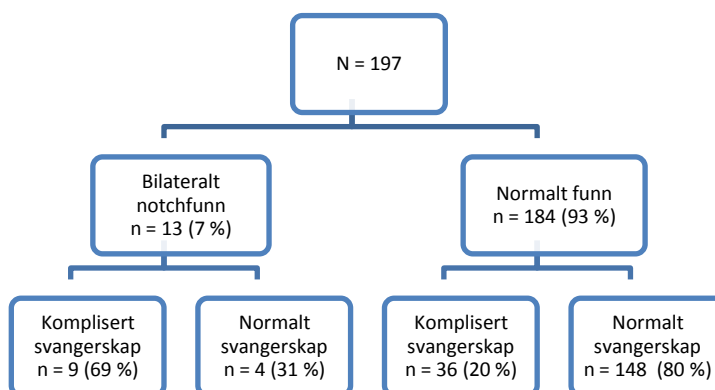
Det var større forekomst av hypertensjon (forverring av kronisk hypertensjon eller svangerskapshypertensjon) hos gravide som hadde et normalt dopplerfunn enn hos gravide med et unormalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24 (figur 23–25). Funnene var ikke signifikante (Fishers exact test, mean PI: $p = 0,466$, tidlig diastolisk notch: $p = 1,000$, AUS: $p = 0,734$). Forekomst av hypertensjon var 6,1 %. Undersøkelsen hadde ikke noen prediksjonsverdi fordi den kliniske bakgrunnsrisikoen var større enn sannsynligheten for utvikling av hypertensjon etter undersøkelsen med PPV 0–4 % (tabell 7).

Doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 er ikke egnet til å forutsi hverken svangerskapshypertensjon eller forverring av kronisk hypertensjon i svangerskapet.

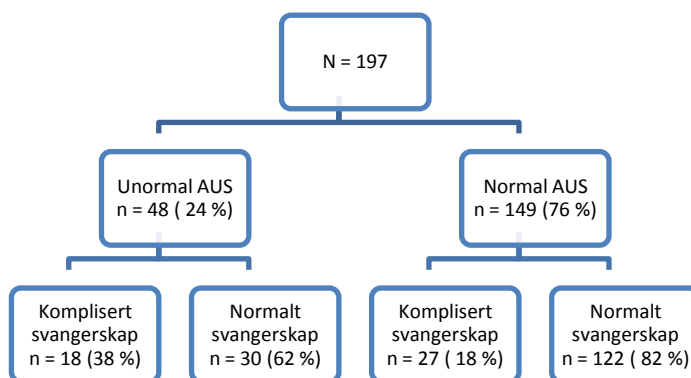
5.2.5 Prediksjon for svangerskapskomplikasjoner



Figur 26 Forekomst av komplikasjoner hos kvinner med et unormalt og et normalt dopplerfunn i arteria uterina. Mean PI som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 ($p < 0,0001$)



Figur 27 Forekomst av komplikasjoner hos kvinner med et unormalt og et normalt dopplerfunn i arteria uterina. Tidlig diastolisk notch som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 ($p < 0,0001$)



Figur 28 Forekomst av komplikasjoner hos kvinner med et unormalt og et normal dopplerfunn i arteria uterina. AUS som dopplerparameter. Flytskjemaet angir resultater i antall (%) N = 197 ($p < 0,005$)

Tabell 8 Doppler ultralyd av arteria uterina som diagnostisk undersøkelse for prediksjon av svangerskapskomplikasjoner. *PPV positiv prediktiv verdi *NPV negativ prediktiv verdi *LH ratio (+) positiv likelihood ratio *LH ratio (-) negativ likelihood ratio

Parameter	Sensitivitet %	Spesifisitet %	PPV %	NPV %	LH ratio (+)	LH ratio (-)
Mean PI	40	85	44	83	2.7	0.7
Notch	20	97	69	80	6.7	0.8
AUS	40	80	38	82	2.0	0.8

Etter at alle svangerskapskomplikasjoner ble slått sammen og analysert under ett, var forekomsten av svangerskapskomplikasjoner i denne studiepopulasjonen 23 % (figur 13). Dermed omfatter disse analysene flere gravide med komplikasjoner enn analysene som er presentert tidligere i oppgaven. Dette har innvirkning på undersøkelsens prediktive verdier, men i mindre grad på likelihood ratio verdier.

Det var større forekomst av svangerskapskomplikasjoner hos gravide som hadde et unormalt dopplerfunn enn hos gravide med et normalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24 (figur 26–28). Funnene var statistisk signifikante uavhengig av hvilken dopplerparameter ble benyttet i analysene (Pearsons khikvadrattest, mean PI: $p < 0,0001$, bilateral tidlig diastolisk notch: $p < 0,0001$, AUS: $p < 0,005$).

Undersøkelsen hadde lav sensitivitet. Dette tilsier at hos de fleste gravide som utviklet komplikasjoner i svangerskapet, var undersøkelsesresultatene ”falske negative”.

Spesifisiteten var forholdsvis høy, og høyest med tidlig diastolisk notch som dopplerparameter. Dermed hadde undersøkelsen evne til å identifisere de fleste gravide i svangerskapsuke 24 som ikke utviklet komplikasjoner i svangerskapet (tabell 8).

Tidlig diastolisk notch som dopplerparameter hadde best presisjonen til å forutsi komplikasjonsutvikling i svangerskapet. Sannsynlighet for komplikasjonsutvikling var 69 % (PPV) ved funn av tidlig diastolisk notch, mens andre dopplerparametre gav noe lavere positive prediktive verdier. Dette vil si at sannsynligheten for komplikasjonsutvikling økte 2–3 ganger hvis det ble påvist et unormalt dopplerfunn ved undersøkelsen. LH ratio (+) verdier varierte og tidlig diastolisk notch gav mest informasjon (LH ratio (+) 6,7). Dette betyr at det var 6,7 ganger større sjanse for at undersøkelsesresultat var sant enn feilaktig, dvs at risikoen for komplikasjonsutvikling økte betraktelig ved et unormalt dopplerfunn med bilateral tidlig diastolisk notch (tabell 8).

Doppler ultralyd av arteria uterina hadde negative prediktive verdier på ca. 80 %. Således kan en si at sannsynlighet for komplikasjonsutvikling var fortsatt relativt høy (ca. 20 %) selv om det ble påvist et normalt dopplerfunn ved undersøkelsen. Forekomst av komplikasjoner i denne populasjonen var 23 %. Både NPV og LH ratio (-) sier noe om at sannsynligheten for komplikasjonsutvikling var noe redusert etter et normalt dopplerfunn ved undersøkelsen i svangerskapsuke 24 (tabell 8).

Doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 er en informativ undersøkelse for prediksjon av komplikasjonsutvikling i svangerskapet. Bilateral tidlig diastolisk notch synes å være en bedre dopplerparameter enn mean PI eller AUS.

6 Diskusjon

6.1 Studieresultater

En sammenligning av egne studieresultater med tidligere forskningsresultater kan være vanskelig fordi studiedesign er forskjellig. Felles med denne studien og tidligere forskningsresultater er at studiene er gjennomført i andre trimester i en populasjon med høy risiko for hypertensive sykdommer og komplikasjoner i svangerskapet.

Siden midten av 1980-tallet har det blitt publisert mange studier om dette temaet, men undersøkelsens kliniske nytteverdi er omdiskutert i obstetrikken. Det grunnleggende problemet ved undersøkelsen er at det ikke finnes standardiserte internasjonale retningslinjer for doppler ultralyd av arteria uterina (Lees 2000).

Doppler ultralyd av arteria uterina er blitt kritisert for å ha lav prediksjonsevne for komplikasjonsutvikling i svangerskapet. Dette vil avhenge av studiepopulasjon og det er ikke nødvendigvis slik at undersøkelsens kliniske verdi er liten selv om de positive prediktive verdiene er langt fra det optimale.

Studien viste at gravide som hadde økt vaskulær motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen i svangerskapsuke 24 hadde betraktelig større forekomst av komplikasjoner i svangerskapet enn gravide som hadde normal motstand. Dette gjaldt "early onset" preeklampsi og vekstrestriksjon samt komplikasjonsutvikling generelt i svangerskapet (kapittel 5.2.1, 5.2.3, 5.2.5). Resultatene er i samsvar med tidligere forskningsresultater (Harrington *et al.* 1996, Morris *et al.* 1998, Coleman *et al.* 2000, Axt- Fliender *et al.* 2005). Det ble vist omtrent like stor forekomst av "late onset" preeklampsi hos gravide i begge gruppene (kapittel 5.2.2). Vedrørende hypertensjon ble det derimot vist større forekomst av hypertensjonutvikling hos gravide som hadde normal motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen enn hos gravide med unormal motstand (kapittel 5.2.4). Dette funnet er i samsvar med tidligere forskningsresultater (Bower *et al.* 1993, Roncaglia *et al.* 2008). Doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 er egnet til å forutsi "early onset" preeklampsi, vekstrestriksjon og komplikasjoner generelt, men er derimot ikke egnet til å predikere "late onset" preeklampsi og hypertensjon (forverring av kronisk hypertensjon og svangerskapshypertensjon) i svangerskapet.

Den aktuelle studien tyder på at doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 er best egnet til å forutsi ”early onset” preeklampsi i svangerskapet. Dette er i samsvar med studien til Harrington og medarbeidere (1996). Forekomsten av ”early onset” preeklampsi var 3,6 % i mitt materiale og dette betraktes som bakgrunnsrisikoen for ”early onset” preeklampsi i denne populasjonen. De fleste gravide i denne studiepopulasjonen var flergangsgravide (kun fire førstegangsgravide). Av den grunn er det nærliggende å tenke at bakgrunnsrisikoen kan være noe høyere fordi en studie har vist at risikoen for preeklampsi i et påfølgende svangerskap har en sammenheng med antall tidligere svangerskap med preeklampsi (Hernandez-Diaz *et al.* 2009). I min studie ble det ikke tatt hensyn til paritet samt antall tidligere svangerskap med preeklampsi. Sannsynligheten for ”early onset” preeklampsi var 38 % (PPV) hvis det ble påvist et unormalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24 (tidlig diastolisk notch som dopplerparameter). Denne positive prediktive verdien var langt fra det optimale, men hvis en tar utgangspunkt i klinisk bakgrunnsrisiko, vil dette vise hvilken betydning undersøkelsen har i klinikken. Klinisk bakgrunnsrisiko for ”early onset” preeklampsi var 3,6 %, men ved et unormalt dopplerfunn i arteria uterina ble risikoen for ”early onset” preeklampsi økt omtrent 10 ganger (kapittel 5.2.1). Dette betyr at undersøkelsen kan gi mer informasjon om sannsynligheten for ”early onset” preeklampsi enn kun den kliniske bakgrunnsrisikoen i en høyrisikopopulasjon. Undersøkelsen hadde LH ratio (+) > 10, hvilket er et kjennetegn for en god diagnostisk undersøkelse (tabell 4).

Tvil om undersøkelsens kliniske nytteverdi har blitt begrunnet med undersøkelsens lave positive prediktive verdi for komplikasjonsutvikling. Fokuset har i mindre grad vært rettet mot undersøkelsens ”omvendte” prediksjonsevne: hvilken informasjon kan doppler ultralyd av arteria uterina gi hvis det påvises normal motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen hos gravide som i utgangspunktet har økt risiko for hypertensive sykdommer og komplikasjoner i svangerskapet?

Studien viste at undersøkelsen hadde negative prediktive verdier mellom 99 og 100 % (negativ LH ratio 0). Dette vil si at sannsynligheten for ”early onset” preeklampsi var nærmest ikke eksisterende ved et normalt dopplerfunn i arteria uterina i svangerskapsuke 24. Risikoen for ”early onset” preeklampsi ble redusert fra 3,6 % til 0–1 %. Resultatet er i samsvar med en studie som viste NPV på 99,7 % for ”early onset” preeklampsi (Harrington *et al.* 1996). Risikoreduksjon ved et normalt dopplerfunn i arteria uterina har en klinisk betydning fordi en høyrisikopopulasjon kan dermed betraktes som en lavrisikopopulasjon (Harrington *et al.* 1996, Axt-Flidner *et al.* 2005).

Den aktuelle og tidligere studiene har vist at doppler ultralyd av arteria uterina hadde dårligere prediksjonsevne for vekstrestriksjon og komplikasjoner generelt enn for ”early onset” preeklampsi (Coleman *et al.* 2002, Axt-Fliender *et al.* 2005). Studien viste at risiko for disse komplikasjonene økte 2–3 ganger ved et unormalt dopplerfunn i arteria uterina (tabell 6 og 8). Det ble vist at sannsynligheten for utvikling av disse komplikasjonene ble noe mindre ved et normalt dopplerfunn men risikoreduksjonen var liten og uten klinisk betydning. Doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 kan likevel gi mer informasjon om sannsynligheten for vekstrestriksjon og komplikasjonsutvikling generelt i svangerskapet enn kun den kliniske bakgrunnsrisikoen hos risikogravide. Av den grunn kan undersøkelsen benyttes for prediksjon for vekstrestriksjon og komplikasjonsutvikling generelt i svangerskapet selv om undersøkelsens prediktive verdier er langt fra det optimale.

For vekstrestriksjon og komplikasjonsutvikling ble analyser utført slik at svangerskapslengde ikke ble tatt hensyn til. Resultatene sier med andre ord ikke noe om hvor tidlig i svangerskapet disse komplikasjonene oppstod. Selv om egne resultater viser at doppler ultralyd av arteria uterina har en begrenset prediksjonsevne for vekstrestriksjon og komplikasjonsutvikling generelt i svangerskapet, har en annen studie vist at undersøkelsen er egnet til å predikere disse komplikasjonene når de oppstår før svangerskapsuke 34 (Harrington *et al.* 1996). Resultatene til den ovennevnte studien viste at undersøkelsen har en like god ”omvendt” prediksjonsevne som det er med ”early onset” preeklampsi (bilateral tidlig diastolisk notch som dopplerparameter). Dette tyder på at hvis det påvises et normalt dopplerfunn i arteria uterina er sannsynligheten for komplikasjonsutvikling før svangerskapsuke 34 minimal (ibid).

Doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 er lite informativ for ”late onset” preeklampsi. De fleste studiene som har evaluert undersøkelsens prediksjonsevne for preeklampsi, er ikke sammenlignbare med egne resultater fordi deres populasjoner inkluderte både ”early onset” og ”late onset” preeklampsi (Bower *et al.* 1993, Coleman *et al.* 2000, Axt-Fliender *et al.* 2005). I forbindelse med litteratursøk ble det ikke funnet tidligere studier som hadde til hensikt å evaluere undersøkelsens prediksjonsevne for ”late onset” preeklampsi. Noen studier er gjennomført i uselekterte populasjoner i første trimester (Melchiorre *et al.* 2008, Poon *et al.* 2009). Resultatene fra disse studiene er i samsvar med egne resultater, og tyder på at doppler ultralyd av arteria uterina har en bedre evne til å predikere ”early onset” enn ”late onset” preeklampsi (ibid).

Resultatene av denne og tidligere studier viser at doppler ultralyd av arteria uterina ikke er egnet til å forutsi hverken hypertensjonsutvikling eller forverring av kronisk hypertensjon i svangerskapet (Bower *et al.* 1993, Roncaglia *et al.* 2008). Gravide med kronisk hypertensjon har en økt risiko for preeklampsiutvikling ("superimposed" preeklampsi) (Sibai 2002, Jim *et al.* 2010). Selv om undersøkelsen ikke har noen prediksjonsevne vedrørende forverring av kronisk hypertensjon, kan doppler ultralyd av arteria uterina gi informasjon om risikoen for preeklampsiutvikling i denne gruppen (Roncaglia *et al.* 2008). Av den grunn er det viktig at gravide med kronisk hypertensjon får et tilbud om dopplerundersøkelse av arteria uterina i andre trimester.

Placentainsuffisiens spiller en avgjørende rolle for utvikling av "early onset" preeklampsi, "early onset" vekstrestriksjon og andre alvorlige komplikasjoner som oppstår før svangerskapsuke 34 (Redman og Sargent 2005, Basharat 2004, Marsal 2009). I de fleste tilfellene er placentainsuffisiens et resultat av økt motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen. I og med at doppler ultralyd av arteria uterina gir direkte informasjon om motstand, er undersøkelsen hittil den eneste metoden som kan identifisere gravide med økt risiko for komplikasjonsutvikling før det kliniske sykdomsbildet manifesterer seg.

Hos gravide som i utgangspunktet har økt risiko for komplikasjonsutvikling i svangerskapet, vil denne undersøkelsen kunne gi nyttig informasjon hvorvidt risikoen økes eller reduseres på bakgrunn av undersøkelsesresultat. Undersøkelsen er kostnadseffektiv og for tiden den eneste metoden i svangerskapsomsorgen som kan benyttes for dette formålet. Det finnes andre tester (blodprøver) som kan benyttes ved prediksjon for preeklampsiutvikling men disse blir ikke brukt som screeningstester i svangerskapsomsorgen (Staff 2011).

Denne ultralydundersøkelsen kan benyttes for å planlegge videre svangerskapsoppfølging hos risikogravide. Resultatene tyder på at risikogravide som har normal motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen, har en lav risiko for komplikasjonsutvikling i svangerskapet (spesielt komplikasjonsutvikling før svangerskapsuke 34). Det er nærliggende å tenke at disse risikogravide trenger mindre tett oppfølging ved spesialpoliklinikk i sykehus enn antatt. Risikogravide som har unormal motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen bør derimot prioriteres fordi disse har en betraktelig stor risiko for komplikasjonsutvikling i svangerskapet. Denne gruppen bør følges opp tett ved spesialpoliklinikk i sykehus.

Komplikasjonsutvikling som oppstår før svangerskapsuke 34 er de mest bekymringsfulle fordi disse sykdomstilstandene er assosiert med økt perinatal sykkelighet og dødlighet (Garite *et al.* 2004, Clark *et al.* 2008, Nelson 2008, Mann *et al.* 2011, Huppertz 2008). Likeså kan disse tilstandene ha alvorlige konsekvenser for kvinnens helsetilstand. Det er lite som kan gjøres for å hindre utvikling av hypertensive sykdommer og komplikasjoner i svangerskapet. Det er vist at lavdose aspirin i svangerskapet kan ha en gunstig effekt, og således forebygge og/eller modifisere spesielt ”early onset” preeklampsiutvikling (CLASP 1994, Vainio *et al.* 2002, Embrashy *et al.* 2005, Askie 2007). Aspirinprofylakse bør begynnes tidlig i andre trimester, og av den grunn kan det være hensiktsmessig å tilby doppler ultralyd av arteria uterina i første trimester (Vainio *et al.* 2002, Embrashy *et al.* 2005, Backe 2010).

Noe av problemet med doppler ultralyd av arteria uterina i første trimester er at den gir flere falske positive funn. Dette fordi et unormalt dopplerfunn i arteria uterina kan være et normalt fenomen i første trimester. Tidligere forskningsresultater har vist at et unormalt dopplerfunn forekommer hos omtrent 46–75 % av de gravide i første trimester (avhengig av studiepopulasjon) (Vainio *et al.* 2005, Gomez *et al.* 2008). Dermed har undersøkelsen en bedre prediksjonsevne for komplikasjonsutvikling når den utføres i andre enn i første trimester (Cnossen *et al.* 2008). Til tross for flere falske positive funn i første trimester, er det fordelaktig å identifisere de risikogravide som kan ha mest nytte av aspirinprofylakse i svangerskapet (Vainio *et al.* 2002, Embrashy *et al.* 2005). Dette anses for et trygt medikament og av den grunn kan dette kun ha positive konsekvenser for svangerskapet (CLASP 1994).

Mange risikogravide faller utenfor kriterier for ultralyd i første trimester, dermed er undersøkelsen i andre trimester den eneste undersøkelsen som kan si mer om risikoen for komplikasjonsutvikling i svangerskapet enn kun bakgrunnsrisikoen i denne populasjonen. Når sykdomsutvikling er et faktum, kan dette oppdages tidlig og tettere svangerskapsoppfølging kan iverksettes for å sikre at et komplisert svangerskapsforløp utgjør minst mulig risiko for fosteret og kvinnen. Dette gir også muligheten til å planlegge et optimalt tidspunkt for fødsel for å gi barnet et best mulig utgangspunkt i livet.

6.1.1 Dopplerparameter

Det diskuteres hvilken dopplerparameter som er best egnet til å predikere komplikasjonsutvikling i svangerskapet. Det brukes forskjellige dopplerparametre samt kombinasjoner av disse og dermed ulike definisjoner på et unormalt dopplerfunn ved undersøkelsen. Dette svekker i noen grad ”troverdigheten” på undersøkelsen fordi studieresultatene er til dels motstridende.

Oppdaterte skriftlige retningslinjer er en av forutsetningene for forsvarlighet i pasientbehandlingen. Resultatet av doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24, blir tatt hensyn til når videre svangerskapsoppfølging planlegges hos den enkelte gravide. Undersøkelsen utføres og tolkes av flere personer, og av den grunn er det nødvendig at det finnes tydelige retningslinjer for undersøkelsen. Dette gjelder i høyeste grad også hvilken dopplerparameter som bør benyttes i forbindelse med denne undersøkelsen. I denne aktuelle studie ble tre dopplerparametre benyttet for å evaluere om de hadde innvirkning på resultatene.

Dopplerparameter hadde betydning for hvor stor prosentandel av gravide som fikk påvist økt vaskulær motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen. Resultatene viste at 7 % av de gravide hadde bilateral tidlig diastolisk notch i arteria uterina, men prosentandelen var høyere når mean PI og AUS ble benyttet (henholdsvis 21 % og 24 %). Tidligere studier har vist høyere prosentandel bilateral tidlig diastolisk notch i arteria uterina (Axt-Fliender *et al.* 2005, Vainio *et al.* 2005). Forskjellen på resultater mellom den aktuelle studien og tidligere studier skyldes mest sannsynlig både subjektiv tolkning av tidlig diastolisk notch funn i arteria uterina og inklusjonskriterier for studien.

Generelt kan en si at den aktuelle studien viste at bilateralt tidlig diastolisk notch i arteria uterina i svangerskapsuke 24 er en bedre prediktor for komplikasjonsutvikling enn mean PI og AUS. Dette funnet er i samsvar med tidligere forskningsresultater i den forstand at bilateral tidlig diastolisk notch har vist seg å være en bedre prediktor for komplikasjonsutvikling enn pulsatilitesindeks eller resistensindeks (Hofstætter *et al.* 1996, Harrington *et al.* 1996, Carbillon *et al.* 2004, Vainio *et al.* 2005). Resultatene av den aktuelle studien indikerer nødvendigvis ikke at mean PI og AUS er dårlig egnet som dopplerparametre for dette formålet. Dårligere resultater skyldes mest sannsynlig at noen av de unormale dopplerfunnene var et unilateralt dopplerfunn når mean PI og AUS ble benyttet som dopplerparametre.

For vekstrestriksjon ble det funnet statistisk signifikant forskjell mellom de respektive gruppene kun når mean PI ble brukt som dopplerparameter, ikke med tidlig diastolisk notch og AUS som dopplerparameter. Dette kan skyldes lite datamateriale i studien, men kan også antyde at pulsilitetsindeks kan være noe bedre enn tidlig diastolisk notch for dette formålet. Mange tidligere studier har benyttet resistensindeks (RI) som dopplerparameter og er av den grunn ikke optimale for sammenligning med egne resultater. I studien til Coleman og medarbeidere (2000) ble det vist at bilateral tidlig diastolisk notch som dopplerparameter var dårligere dopplerparameter for prediksjon av vekstrestriksjon (definert som SGA) enn RI alene, eller RI kombinert med unilateral/bilateral tidlig diastolisk notch.

Det er enighet i fagmiljøet at bilateral tidlig diastolisk notch (i svangerskapsuke 24) er en sterk dopplerparameter for å forutsi utvikling av komplikasjoner i svangerskapet. Av den grunn bør denne dopplerparameteren benyttes. Det finnes derimot ikke enighet om andre dopplerparametre (PI, RI og S/D ratio), noe som medfører bruk av ulike dopplerparametre samt forskjellige kombinasjoner av disse i en forskningssammenheng og i klinikken.

Ved Avdeling for fostermedisin ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål blir både pulsilitetsindeks og tidlig diastolisk notch benyttet som dopplerparameter i forbindelse med doppler ultralyd av arteria uterina. Selv om det ble benyttet mean PI i studien, har dette den ulempen at $\text{mean PI} > 1,20$ i noen tilfeller likevel kan representere et unilateralt unormalt dopplerfunn i arteria uterina. Et unilateralt unormalt dopplerfunn er ikke assosiert med komplikasjonsutvikling i samme grad som et bilateralt unormalt dopplerfunn i arteria uterina (Hoffstætter *et al.* 1996, Harrington *et al.* 1996, Marsal og Malcus 2008). I 2008 publiserte Cnossen og medarbeidere en metaanalyse med 135 studier som evaluerte doppler ultralyd av arteria uterina. Flere dopplerparametre og kombinasjoner av disse ble evaluert i metaanalysen (RI, PI, S/D ratio og uni- og bilateral tidlig diastolisk notch). Forfatterne konkluderte med at pulsilitetsindeks alene, eller kombinert med tidlig diastolisk notch, var best og anbefalt benyttet i forbindelse med doppler ultralyd av arteria uterina (Cnossen *et al.* 2008).

Metoder som fungerer best i klinikken er de som er enkle og lar seg lett gjennomføre. Arteria uterina skåringsmetode kombinerer to dopplerparametre som anses å være best egnet (Cnossen *et al.* 2008). Ved en stor kvinneklinikk som Oslo Universitetssykehus, Ullevål med omtrent 7000 fødsler per år, vil det være mange personer som må forholde seg til undersøkelsesresultatene. Så lenge det ikke er utarbeidet standardiserte retningslinjer for undersøkelsen finnes det alltid en mulighet for ulike tolkninger av resultatene. En person som

ikke arbeider med denne typen ultralyd, kan ha vanskeligheter med å forholde seg til de omstridte detaljene rundt undersøkelsen og ikke minst tolkning av undersøkelsesresultatet. Arteria uterina skåringsmetode (AUS) er derfor en metode som bør vurderes mer brukt i klinikken. Metoden har flere fordeler da den kombinerer de to anbefalte dopplerparametre (Cnossen *et al.* 2008). Ved bruk av denne metoden trenger en ikke å ta hensyn til placentas beliggenhet og resultatene vil være tall som er enkle å forholde seg til (Hernandez-Andrade *et al.* 2002). Det er nødvendig med en videre diskusjon om grenseverdien for når AUS bør defineres som et unormalt dopplerfunn. $AUS = 2$ kan mest sannsynlig benyttes som ”cut - off” verdi da det er vist at $AUS \geq 2$ har gitt den beste prediksjonsverdi for ”uheldig” svangerskapsutfall (basert på ROC analysen) (Hernandez-Andrade *et al.* 2002).

6.1.2 Studiemetodikk

Innenfor kvantitativ forskning benyttes ulike begreper som kriterier for kvalitet på studien (Johannessen *et al.* 2006). Begrepene reliabilitet (pålitelighet), validitet (gyldighet) og generalisering er ”hjelpemidler” som kan og bør benyttes for refleksjon over de metodiske valgene som er foretatt i forbindelse med studier. I den grad det er hensiktsmessig, bør enhver ”forsker” foreta en kritisk refleksjon over sin studie i lys av disse begrepene.

Det ble valgt en retrospektiv design fordi dette var den eneste muligheten for å kunne gjennomføre en studie om doppler ultralyd av arteria uterina innenfor den tidsrammen som er lagt for masteroppgaven. I dette tilfellet var det ikke mulig å benytte prospektiv design fordi det hadde vært for tidskrevende å samle inn materiale og deretter vente på sluttresultatet (dvs fødsel). Prospektiv design ville vært å foretrekke fremfor retrospektiv design fordi dette gir bedre mulighet til studieplanlegging fra begynnelsen av.

Ekstern validitet Begrepet ekstern validitet er knyttet til spørsmål om studiens generaliserbarhet (Laake *et al.* 2007). Sentralt i dette er spørsmålet om utvalget i studien er representativt for den populasjonen resultatene skal generaliseres på og om hvor stort utvalget bør være for å kunne gjøre dette.

Utvalget i studien er selektert ut fra den totale populasjonen av gravide ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Kvinnene betraktes som risikogravide som følge av tidligere obstetrisk sykehistorie eller kronisk hypertensjon. Majoriteten er flergangsgravide som har hatt et tidligere svangerskap komplisert med preeklampsi, vekstrestriksjon, placentalsøsning,

kronisk- eller svangerskaphypertensjon eller intrauterin fosterdød. Utvalget er dermed representativt for denne typen risikopopulasjon ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, og omfatter omtrent 100 gravide årlig.

I kapittel 4.4.3 er det utført en beregning som viser hvor stort utvalget bør være for at studieresultatene skal kunne være generaliserbare. Det ble beregnet at utvalget burde omfatte minst 138 kvinner. Studien omfatter 197 risikogravide og dette tilsier at utvalget er stort nok for at resultatene kan være generaliserbare utover denne aktuelle studiepopulasjon.

I forbindelse med inklusjon til studien, ble vekstrestriksjon definert noe annerledes enn vekstrestriksjon som svangerskapsutfall (kapittel 4.5.2). Den største gruppen i utvalget hadde fått et tilbud om doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 fordi de hadde avvikende tilvekst hos foster i forbindelse med et tidligere svangerskap (tabell 3). Dette betyr ikke nødvendigvis at barnet per definisjon var SGA-barn. Når det var dokumentert i en pasientjournal at et tidligere svangerskap var komplisert med avvikende tilvekst hos fosteret, ble kvinnen inkludert uten at det ble lagt så mye vekt på barnets fødselsvekt (i noen tilfeller var fødselsvekt ikke dokumentert).

Vekstrestriksjon som svangerskapsutfall ble definert som -2 standardavvik (-22 %) fra normal tilvekstkurve for fosterpopulasjonen (kapittel 4.5.2 og vedlegg 1). Gjennomsnittlig fødselsvekt 3500 gram i svangerskapsuke 40 ble benyttet som utgangspunktet for beregning av vekstrestriksjon. Når et barn har fødselsvekt 2900 gram i svangerskapsuke 40 er barnet per definisjon ikke et SGA-barn. Fødselsvekt på 2900 gram er innenfor det normale i henhold til en standardkurve for fosterpopulasjon ($SGA < 2700$ gram i svangerskapsuke 40). Hvis dette barnet hadde et genetisk vekstpotensiale til å være 4000 gram i svangerskapsuke 40, er barnet ”for lite” (IUGR) men ikke et SGA-barn. Standardkurver for fosterpopulasjon forteller kun noe om hvordan individuell vekt forholder seg til gjennomsnitt vekt i denne populasjonen, men sier ikke nødvendigvis noe om vekstrestriksjon (IUGR). Av den grunn ble gravide som hadde fått et tilbud om undersøkelsen pga avvikende vekt hos foster ved et tidligere svangerskap inkludert i studien.

Dette kan ha hatt betydning for studieresultater uten at det endrer konklusjonen. Hvis noen av kvinnene hadde hatt et normalt svangerskap tidligere, og ikke et svangerskap komplisert med vekstrestriksjon som var grunnen til at de ble inkludert i studien, ville dette kun endre noen tallresultater. Mest sannsynlig vil studiepopulasjonen da ha omfattet flere gravide med ”et

normalt svangerskap” som svangerskapsutfall og antakelig færre gravide med et unormalt dopplerfunn. Hvis dette var tilfellet, har det påvirket undersøkelsens prediktive verdier, men ikke LH ratio verdier, som i mindre grad er avhengig av forekomst av sykdommen i populasjonen. I ettertid er det nærliggende å tenke at utvalget i studien ikke har vært en ”ren” risikopopulasjon, men at den bestod av litt ”blandet” populasjon med hensyn til vekstrestriksjon. Dette kan ha betydning for resultatenes generaliserbarhet utover den aktuelle studiepopulasjonen.

Sammensetning av utvalget er noe som kan forklare at forekomst av et unormalt dopplerfunn (bilateral tidlig diastolisk notch) i studiepopulasjon var lavere enn i en tidligere studie, 7 % versus 24 % (Vainio *et al.* 2005). Subjektiv tolkning av tidlig diastolisk notchfunn kan imidlertid også ha noe å si på forskjellen mellom studieresultatene.

Statistisk validitet handler om at det blir benyttet riktige statistiske tester, som kan ta hånd om tilfeldige målefeil som kan oppstå i forbindelse med studien (Laake *et al.* 2007). De fleste analysene i studien gikk ut på å teste om det var forskjell mellom to grupper – gravide som hadde et normalt dopplerfunn og gravide med et unormalt dopplerfunn i arteria uterina – i henhold til hver enkelt komplikasjon som utfallsvariabel. Signifikanstesting handler om hvilken hypotese som angir den beste beskrivelsen av virkeligheten, en nullhypotese eller en alternativ hypotese. Nullhypotesen kan være sann eller feil og dermed er konklusjonen basert på om nullhypotesen beholdes eller forkastes (Ringdal 2007). Signifikansnivå forteller noe om sannsynligheten for å forkaste en sann nullhypotese hvilket medfører at konklusjonen blir feilaktig (Vøllestad 2008).

I analysene var signifikansnivået satt til 5 % hvilket betyr at hvis p-verdien er $p < 0,05$, finnes det fortsatt en 5 % mulighet for at en riktig nullhypotese ble forkastet. Det er i så tilfellet begått en type I feil i slutningsstatistikk. I de analysene hvor nullhypotesen ble forkastet var forskjellene mellom gruppene relativt store. Dette kan bety at det er stor sannsynlighet for at den alternative hypotesen var sann og gav den beste beskrivelsen av virkeligheten.

I de tilfellene hvor nullhypotesen ble beholdt, hvor det ble antatt at den gav den riktige beskrivelsen av virkeligheten, finnes det en mulighet for at en har begått type II feil. Det vil si at det ble beholdt en feil nullhypotese, og av den grunn ble konklusjon feilaktig. I de analysene nullhypotesen ble beholdt var forskjellen mindre mellom gruppene, noe som kan tyde på at det var mest riktig å beholde nullhypotesen.

I kapittelet 4.6.1 er det forklart hvorfor hovedsakelig ikke-parametriske signifikanstester ble benyttet. I de fleste analysene hadde ikke signifikanstest noen betydning for resultatene. Når resultat av Fishers exact test viste signifikant forskjell mellom de respektive gruppene, gav også Pearsons signifikanstest tilsvarende resultat med unntak av én analyse. Dette gjaldt en analyse av vekstrestriksjon som svangerskapsutfall. Studien viste statistisk signifikant forskjell mellom gruppene når mean PI ble benyttet som dopplerparameter. Når tidlig diastolisk notch ble benyttet som dopplerparameter viste Fishers exact test ikke signifikant forskjell mellom gruppene mens Pearsons signifikanstest viste det motsatte.

Da denne studien har et relativt lite pasientmateriale kan dette ha påvirket sluttresultatet for vekstrestriksjon (få gravide som utviklet svangerskap med vekstrestriksjon, figur 13). Når tidlig diastolisk notch ble benyttet som dopplerparameter var det færre gravide som hadde et unormalt dopplerfunn enn når de andre dopplerparametre ble brukt (mean PI og AUS) (figur 20–22). Lite materiale vil øke faren for type II feil og av den grunn er det mulig at ved å beholde nullhypotesen gav dette ikke den riktige beskrivelsen av virkeligheten (figur 21 og 22). Det foreligger således en teoretisk mulighet for at pulsilitetsindeks (mean PI i studien) kan være en bedre dopplerparameter til å forutsi utvikling av vekstrestriksjon enn tidlig diastolisk notch (kapittel 6.1.1).

Informasjonsskjevhet oppstår når en feilaktig informasjon blir registrert under studien (Laake *et al.* 2007). Det kan være flere faktorer som har medført at feilaktig informasjon er blitt registrert ved den aktuelle studien. I denne sammenheng kan det handle om alt fra ultralydapparatenes målesikkerhet til arbeidet rundt selve datamaterialet. Ulempen med retrospektiv studiedesign og bruk av anonymt datamateriale er at mange faktorer hverken kan kontrolleres eller justeres i ettertid.

Ultralydundersøkelsene ble utført av flere operatører (fem jordmødre), noe som kan medføre variasjon i måleresultatene. Dette har sannsynligvis hatt liten betydning for studieresultatene fordi det ligger lang erfaring og godt innarbeidede rutiner bak målingene. Gjennomgang av billedokumentasjonen viste at dopplermålingene hadde en god kvalitet.

Interobservatør-variasjon er en måte å kontrollere målingens kvalitet på når målingene er utført av flere operatører. Operatørene utfører målinger under identiske forhold for å finne ut om målevariasjon forekommer og om dette kan skyldes flere operatører (Juul 2008). I

forbindelse med studien var det ikke mulig å teste interobservatør-variasjon på grunn av studiedesign, men det ville ha styrket kvaliteten på studien.

En faktor som kan ha påvirket studieresultatene er en subjektiv tolkning av tidlig diastolisk notchfunn. Etter gjennomgang av bildedokumentasjon ble det oppdaget litt varierende praksis for hvordan en beskriver og tolker funnet. Fenomenet var dokumentert med følgende beskrivelser ”liten, svak notch”, ”antydning til notch”, ”notch av og til” eller ”noe utydelige” notchfunn. Dette skapte noen utfordringer fordi målevariabelen tidlig diastolisk notch var definert som enten ”synlig notch” eller ”ikke notch” i arteria uterina. Det ble foretatt en prinsipiell avgjørelse som gikk ut på at når det var dokumentert ”noen form av notch” ble dette håndtert som et unormalt funn. På det nåværende tidspunkt finnes det ikke tilstrekkelig kunnskap om hvilken betydning disse ”noe utydelige” notchfunnene har for svangerskapsutfallet. Det er vist at dypet på tidlig diastolisk notch dvs ”lav” eller ”tydelig” notch kan ha noe å si for svangerskapsutfallet, da forekomsten av komplikasjoner var betraktelig større hos gravide med et ”tydelig” notchfunn sammenlignet med gravide med ”lav” notch i arteria uterina. Likevel hadde gravide med ”lav” tidlig diastolisk notch større forekomst av komplikasjoner enn gravide uten tidlig diastolisk notch (Becker *et al.* 2010).

Det kreves mer forskning for å kunne si noe om hvordan disse ”noe utydelige” funnene bør tolkes. Det gjenstår å se om ”svak notch, antydning til notch eller notch av og til” kan tolkes som et normalt funn. Dette vil i stor grad gjøre tolkning og bruk av denne dopplerparameteren enklere i klinikken og i forskningssammenheng.

6.1.3 Konklusjon

Doppler ultralyd av arteria uterina er en omdiskutert undersøkelse både internasjonalt og i Norge. Kritikere hevder at doppler ultralyd av arteria uterina har liten klinisk verdi i svangerskapsomsorgen fordi undersøkelsen har lav positiv prediktiv verdi for komplikasjonsutvikling. Statistisk sett har den aktuelle studien vist at doppler ultralyd av arteria uterina har positive prediktive verdier som er langt fra det optimale. Dette betyr likevel ikke at undersøkelsens kliniske verdi er liten i en populasjon med høy risiko for hypertensive sykdommer og komplikasjoner i svangerskapet. I svangerskapsomsorgen for risikogravide handler undersøkelsen om mye mer enn undersøkelsens positive prediktive verdier.

Den aktuelle studien viste at gravide som hadde økt motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen i svangerskapsuke 24 hadde klart større forekomst av "early onset" preeklamsi, vekstrestriksjon og komplikasjoner generelt i svangerskapet, enn gravide som hadde normal motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen. Undersøkelsen syntes ikke å kunne forutsi "late onset" preeklamsi og utvikling av hypertensjon i studiepopulasjon.

Et viktig funn var at undersøkelsen viste seg å ha høy negativ prediktiv verdi med hensyn til komplikasjonsutvikling i svangerskapet. Dette betyr at sannsynligheten for de nevnte typer komplikasjoner er liten dersom det er avdekket normal motstand i den uteroplacentære blodsirkulasjonen. Dette gjeldt spesielt komplikasjonsutvikling før svangerskapsuke 34. Funnet er viktig med tanken på oppfølgingen i svangerskapet.

Doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 er en nyttig undersøkelse for gravide i en høyrisikopopulasjon. Undersøkelsen gir mer informasjon om risikoen for komplikasjonsutvikling enn kun den kliniske bakgrunnsrisikoen. Risikoen øker betraktelig ved et unormalt dopplerfunn og risikoen er redusert dersom det påvises et normalt dopplerfunn. Av den grunn har doppler ultralyd av arteria uterina i svangerskapsuke 24 relevans i klinisk praksis og bør benyttes i større grad som ledd i oppfølging av risikogravide.

Litteraturliste

Aalen, O.O (red), Frigessi, A., Moger, T.A., Scheel, I., Skovlund, E., Veierød, M.B. 2006 Tilfeldighet og sannsynlighet. I: *Statistiske metoder i medisin og helsefag*. 1.utgave, 2. opplag, s. 41–86. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.

Aardema, M.W., de Wolf, B.T.H.M., Saro, M.C.S., Oosterhof, H., Fidler, V., Aarnoudse, J.G. 2000 Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of uterine arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol* **16**: 630–634.

Aardema, M.W., Saro, M.C.S., Lander, M., deWolf B.T.H.M., Oosterhof, H., Aarnoudse, J.G. 2004 Second trimester Doppler ultrasound screening of the uterine arteries differentiates between subsequent normal and poor outcomes of hypertensive pregnancy: two different pathophysiological entities? *Clin Sci* **106**: 377–382.

Albaiges, G., Missfelder-Lobos, H., Lees, C., Parra, M., Nicolaides, K.H. 2000 One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks gestation. *Obstet Gynecol* **96**: 559–564.

Allen, V.M., Joseph, K.S., Murphy, K.E., Magee, L.A., Ohlsson, A. 2004 The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* **4**: 17–24.

Altman, D.G. (red) 1991 Diagnostic tests. I: *Practical statistics for medical research*. 1st edition, s. 409–419. London: Chapman & Hall.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2001 Chronic hypertension in pregnancy. ACOG practice bulletin no. 29. Washington, DC.

Ananth, C.V., Peedicayil, A., Savitz, D.A. 1995 Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology* **6**: 391–395.

Ananth, C.V., Savitz, D.A., Williams, M.A. 1996 Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* **88**: 309–318.

Ananth, C.V., Berkowitz, G.S., Savitz, D.A., Lapinski, R.H. 1999a Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* **282**: 1646–1651.

Ananth, C.V., Smulian, J.C., Vintzileos A.M. 1999b Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* **93**: 622–628.

Ananth, C.V., Oyelese, Y., Prasad, V., Getahun, D., Smulian, J.C. 2006 Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **128**: 51–21.

- Ananth, C., Basso, O. 2010 Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal mortality. *Epidemiology* **21**: 118–123.
- Anin, S.R., Vince, G., Quenby, S. 2004 Trophoblast invasion. *Human Fertility* **7**: 169–174.
- Antsaklis, A., Daskalakis, G., Tzortzis, E., Michalas, S. 2000 The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* **16**: 635–639.
- Aquilina, J., Harrington, K. 1998 Pregnancy hypertension and uterine artery Doppler ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynecol* **8**: 435–440.
- Askie, L.M., Duley, L., Henderson-Smart, D.J., Stewart, L.A. 2007 Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* **369**: 1791–1798.
- Assali, N.S., Rauramo, S., Peltonen, T. 1960 Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. *Am J Obstet Gynecol* **79**: 86–98.
- Austgulen, R. 2004 Ny kunnskap om mekanismer bak preeklampsi. *Tidsskrift Nor Lægeforen* **124**: 21–24.
- Axt-Fliedner, R., Schwarze, A., Nelles, I., Altgassen, C., Friedrich, M., Schmidt, W., Diedrich, K. 2005 The value of uterine artery Doppler ultrasound in the prediction of severe complications in a risk population. *Arch Gynecol Obstet* **271**: 53–58.
- Backe, B. 2010 Komplikasjoner i svangerskapet. I: Brunstad, A., Tegnander, E. (red) *Jordmorboka*. 1. utgave, 1. opplag, s. 313–338. Oslo: Akribes AS.
- Barker, D.J. P. 2006 Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* **49**: 270–283.
- Barton, J.R., O'Brien, J.M., Bergauer, N.K., Jaques, D.L., Sibai, B.M. 2001 Mild gestational hypertension remote from term: Progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* **184**: 979–983.
- Baschat, A.A., Hecher, K. 2004 Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* **28**: 67–80.
- Becker, R., Vonk, R. 2010 Doppler sonography of uterine arteries at 20–23 weeks: depth of notch gives information on probability of adverse pregnancy outcome and degree of fetal growth restriction in a low-risk population. *Fetal Diagn Ther* **27**: 78–86.
- Betteridge, D.J. 2000 What is oxidative stress? *Metabolism* **49** (suppl 1): 3–8.
- Bianco, A., Stone, J., Lynch, L., Lapinski, R., Berkowitz, G., Berkowitz, R.L. 1996 Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol* **87**: 917–922.

Bianco, A.T., Smilien, S.W., Davis, Y., Lopez, S., Lapinski, R., Lockwood, C.J. 1998 Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese women. *Obstet Gynecol* **91**: 97–102.

Bioteknologiloven 2003 *Lov om humanistisk bruk av bioteknologi av 5. desember 2003 nr. 100.*

Blaas, K.H-G., Maltau, J.M. 2004 Individets utvikling i tidlig svangerskap og utviklingsavvik i kvinnelige genitalia. I: Bergsjø, P., Maltau, J.M., Molne, K., Nesheim, B-I (red) *Obstetrik og gynekologi 1. utgave*, s. 73–84. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.

Blaas, K.H-G., Eik-Nes, S.H. 2010 Embryologi – fosterets vekst og utvikling. I: Brunstad, A., Tegnander, E. (red) *Jordmorboka*. 1. utgave, 1. opplag, s. 237–247. Oslo: Akribes AS.

Blackburn, T.S. (red) 2007 Cardiovascular System. *I: Maternal, Fetal & Neonatal Physiology, A clinical perspective*. 3rd edition, s. 267–314. USA: Saunders Elsevier.

Bower, S., Campbell, S., Vyas, S., McGirr, C. 1991 Braxton-Hicks contractions can alter uteroplacental perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* **1**: 46–49.

Bower, S., Bewley, S., Campbell, S. 1993 Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color doppler imaging. *Obstet Gynecol* **82**: 78–83.

Bower, S.J., Harrington, K.F., Schuchter, K., McGirr, C., Campbell, S. 1996 Prediction of pre-eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. *Br J Obstet Gynaecol* **103**: 625–629.

Brody, S. (red) 1989 Placenta, fosterhinnor och amnionvätska. I: Brody, S. *Obstetrik Gynekologi*. 8. upplagan, s. 93–101. Stockholm: Norstedts Förlag, Almqvist & Wiksell.

Brosens, J.J., Pijnenborg, R., Brosens, I.A. 2002 The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* **187**: 1416–1423.

Buchbinder, A., Sibai, B.M., Caritis, S., MacPherson, C., Hauth, J., Lindheimer, M.D., Klebanoff, M., VanDorsten, P., Landon, M., Paul, R., Miodovnik, M., Meis, P., Thurnau, G. 2002 Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* **186**: 66–71.

Burton, G.J., Jauniaux, E., Watson, A.L. 1999 Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester in human pregnancy: the Boyd collection revisited. *Am J Obstet Gynecol* **181**: 718–724.

Burton, G.J., Jauniaux, E. 2004 Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* **11**: 342–352.

Campbell, S., Griffin, D.R., Pearce, J.M., Diaz-Recasens J., Cohen-Overbeek, T.E., Willson, K., Teaque, M.J. 1983 New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* **1**: 675–677.

- Campbell, S., Pearce, J.M., Hackett, G., Cohen-Overbeek, T.E., Hernandez, C. 1986 Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high risk pregnancies. *Obstet Gynecol* **68**: 649–653.
- Caniggia, I., Winter, J., Lye, S.J., Post, M. 2000 Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* **21 Suppl A**: S25–S30.
- Carbillon, L., Uzan, M., Largilliere, C., Perrot, N., Tigaizin, A., Paries, J., Pharizien, I., Uzan, S. 2004 Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12–14 and 22–24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight. *Fetal Diagn Ther* **19**: 381–384.
- Caritis, S., Sibai, B., Hauth, J., Lindheimer, M.D., Klebanoff, M., Thom, E., VanDorsten, P., Landon, M., Paul, R., Miodovnik, M., Meis, P., Thurnau, G. 1998 Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* **338**: 701–705.
- Caruso, A., Caforio, L., Testa, A.C., Ferrazzani, S., Mastromarino, C., Mancuso, S. 1996 Chronic hypertension in pregnancy color Doppler investigation of uterine arteries as a predictive test for superimposed preeclampsia and adverse perinatal outcome. *J Perinat Med* **24**: 141–153.
- Chappel, L.C., Enye, S., Seed, P., Briley, A.L., Poston, L., Shennan, A.H. 2008 Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension, a prospective study. *Hypertension* **51**: 1002–1009.
- Chu, S.Y., Kim, S.Y., Lau, J., Schmid, C.H., Dietz, P.M., Callaghan, W.M., Curtis, K.M. 2007 Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* **197**: 223–228.
- Clark, S.M., Ghulmiyyah, L.M., Hankins, G.D.V. 2008 Antenatal antecedents and the impact of obstetric care in the etiology of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* **51**: 749–762.
- CLASP (Collaborative Low – dose Aspirin study in Pregnancy) collaborative Group 1994 A randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* **343**: 619–629.
- Cnattingius, S., Haglund, B., Kramer, M.S. 1998 Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *Br Med J* **316**: 1483–1487.
- Cnattingius, S., Stephansson, O. 2002 The epidemiology of stillbirth. *Semin Perinatol* **26**: 25–30.
- Cnossen, J.S., Morris, R.K., ter Riet, G., Mol, B.W.J., van der Post, J.A.M., Coomarasamy, A., Zwinderman, A.H., Robson, S.C., Bindels, P.J.E., Kleijnen, J., Khan, K.S. 2008 Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. A systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* **178**: 701–711.

- Coleman, M.A.G., McCowan, L.M.E., North, R.A. 2000 Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* **15**: 7–12.
- Dadelszen, von P., Magee, L.A., Roberts, J.M. 2003 Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* **22**: 143–148.
- Dommissie, J., Tiltman, A.J. 1992 Placental bed biopsies in placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* **99**: 651–654.
- Dudley, D.J. 2007 Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Clin Perinatol* **34**: 611–626.
- Ebrashy, A., Ibrahim, M., Marzook, A., Yousef, D. 2005 Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14–16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* **46**: 826–831.
- Eik-Nes, S.H., Grøttum, P. 1983 Graviditetskalenderen Snurra. Drammen: Scan-Med AS.
- Espinoza, J., Romero, R., Kim, Y.M., Kusanovic, J.P., Hassan, S., Erez, O., Gotsch, F., Than, N.G., Papp, Z., Kim, C.J. 2006 Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *J Perinat Med* **34**: 447–458.
- Evers, A.C., van Rijn, B.B., van Rossum, M.M., Bruinse, H.W. 2011 Subsequent pregnancy outcome after first pregnancy with normotensive early-onset intrauterine growth restriction at < 34 weeks of gestation. *Hypertens Pregnancy* **30**: 37–44.
- Ferrer, R.L., Sibai, B.M., Mulrow, C.D., Chiquette, E., Stevens, K.R., Cornell, J. 2000 Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* **96**: 849–860.
- Fleischer, A., Anyaegbunam, A.A., Schulman, H., Farmakides, G., Randolph, G. 1987 Uterine and umbilical artery velocimetry during normal labor. *Am J Obstet Gynecol* **157**: 40–43.
- Fretts, R. C. 2005 Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* **193**: 1923–1935.
- Frusca, T., Soregaroli, M., Zanelli, S., Danti, L., Guandalini, F., Valcamonico, A. 1998 Role of uterine artery Doppler investigation in pregnant women with chronic hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **79**: 47–50.
- Frøen, J.F., Gardosi, J.O., Thurmann, A., Francis, A., Stray-Pedersen, B. 2004 Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* **83**: 801–807.
- Garite, T.J., Clark, R., Thorp, J.A. 2004 Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* **191**: 481–487.

- Ghosh, G., Breborowicz, A., Brazert, M., Maczkiewicz, M., Kobelski, M., Dubiel, M., Gudmundsson, S. 2006 Evaluation of third trimester uterine artery flow velocity indices in relationship to perinatal complications. *The J Mat Fetal Neonat Med* **19**: 551–555.
- Goldenberg, R.L., Kirby, R., Culhane, J.F. 2004 Stillbirth: a review. *J Mat Fetal Neonat Med* **16**: 79–94.
- Goldenberg, R.L., McClure, E.M., Bann, C.M. 2007 The relationship of intrapartum and antepartum stillbirth rates to measures of obstetric care in developed and developing countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* **86**: 1303–1309.
- Goldman-Wohl, D., Yagel, S. 2002 Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol* **187**: 233–238.
- Gomez, O., Figueras, F., Fernandez, S., Bennasar, M., Martinez, J.M., Puerto, B., Gratacos, E. 2008 Reference ranges of uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* **32**: 128–132.
- Gosling, R., Dunbar, G., King, D., Newman, D., side C., Woodcock, J., Fitzgerald, D., Keates, J., MacMillan, D. 1971 The quantitative analysis of occlusive peripheral vascular disease by a non-intrusive ultrasound technique. *Angiology* **22**: 52–55.
- Granger, J.P., Alexander, B.T., Llinas, M.T., Bennett, W.A., Khalil, R.A. 2001 Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* **38**: 718–722.
- Greenwood, R., Samms-Vaughan, M., Golding, J., Ashley, D. 1994 Past obstetrics history and risk of perinatal death in Jamaica. *Pædiatr Perinat Epidemiol* **8** Suppl 1: 40–53.
- Gudmundsson, S., Korszun, P., Olofsson, P., Dubiel, M. 2003 New score indicating placental vascular resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand* **82**: 807–812.
- Hafner, E., Schuchter, K., Metzenbauer, M., Philipp, K. 2000 Uterine artery Doppler perfusion in the first and second pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* **16**: 625–629.
- Haram, K., Bjørge, L., Guttu, K. 2000 Patofysiologi og kliniske manifestasjoner ved preeklampsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* **120**: 1426–1431.
- Haram, K., Sjøfteland, E., Bukowski, R. 2006 Intrauterine growth restriction. *Int J Gynecol Obstet* **93**: 5–12.
- Haram, K., Gjelland, K. 2007 Vekstretardasjon hos fosteret. *Tidsskr Nor Lægeforen* **127**: 2665–2669.
- Harrington, H.K., Cooper, D., Lees, C., Hecher, K., Campbell, S. 1996 Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* **7**: 182–188.

Hauth, J.C., Ewell, M.G., Levine, R.L., Esterlitz, J.R., Sibai, B.M., Curet, L.B., Catalano, P.M., Morris, C.D. 2000 Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* **95**: 24–28.

Heinonen, S., Kirkinen, P. 2000 Pregnancy outcome after previous stillbirth resulting from causes other than maternal conditions and fetal abnormalities. *Birth* **27**: 33–37.

Helse- og omsorgsdepartementet 2003 Lov om humanistisk bruk av bioteknologi m.m (Bioteknologiloven)

Hempstock, J., Cindrova-Davies T., Jauniaux, E., Burton, G.J. 2004 Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy: a morphological and immunohistochemical study. *Reprod Biol Endocrinol* **2**: 58–71.

Hernandez-Andrade, E., Brodzski, J., Lingman, G., Gudmundsson, S., Molin, J., Marsal, K. 2002 Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* **19**: 438–442.

Hernandez-Diaz, S., Toh, S., Cnattingius, S. 2009 Risk of pre- eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* **338**: b2255–b2259.

Hnat, M. D., Sibai, B.M., Caritis, S., Hauth, J., Lindheimer, M.D., MacPherson, C., VanDorsten, J.P., Landon, M., Miodovnik, M., Paul, R. *et al.* 2002 Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* **186**: 422–426.

Hoffstættér, C., Dubiel, M., Gudmundsson, S., Marsal, K. 1996 Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* **75**: 612–619.

http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:53664::1:5647:14:::0:0 /Medisinsk fødselsregister (Fødselsvekt faktaark). Lest 12042011.

Huppertz, B. 2008 Placental origins of preeclampsia: Challenging the current hypothesis *Hypertension* **51**: 970–975.

Ito, Y., Shono, H., Yamasaki, M., Oga, M., Sukimori, H. 1990 Relationship between the placental location and the flow velocity waveforms of bilateral uterine arteries. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* **16**: 73–78.

Ito, Y., Shono, H., Shono, M., Muro, M., Uchiyama, A., Sugimori, H. 1998 Resistance index of uterine artery and placental location in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Scand* **77**: 385–390.

Jaffe, R., Jauniaux, E., Hustin, J. 1997 Maternal circulation in the first-trimester human placenta- Myth or reality? *Am J Obstet Gynecol* **176**: 695–705.

Jansson, T. 2008 Placentans fysiologi. I: Hagberg, H., Marsal, K., Westgren, M. (red) *Obstetrik*. Upplaga 1:1 s. 57–69. Lund: Studentlitteratur.

- Jauniaux, E., Watson, A.L., Hempstock, J., Bao, Y-P., Skepper, J.N., Burton, G.J. 2000 Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress, a possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* **157**: 2111–2122.
- Jim, B., Sharma, S., Kebede, T., Acharya, A. 2010 Hypertension in pregnancy. *Cardiol Rev* **18**: 178–189.
- Johannessen, A., Tufte, P.A., Kristoffersen, L. 2006 *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode*. 3. utgave. Oslo: Abstrakt forlag as.
- Juul, S. (red) 2008 Diagnostik. I: *Epidemiologi og evidens*. 1. udgave 6. oplag, s. 182–197. København: Munksgaard
- Karumanchi, S.A., Maynard, S.E., Stillman, I.E., Epstein, F.H., Sukhatme, V.P. 2005 Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int* **67**: 2101–2113.
- Katz, M.H. (red) 2006 *Study Design and Statistical Analysis A Practical Guide for Clinicians*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Khong, T.Y., De Wolf, F., Robertson, W.B., Bronsens, I. 1986 Inadequate maternal vascular response to placentations in pregnancies complicates by pre- eclampsia and small-for-gestational ages. *Br J Obstet Gynaecol* **93**: 1049–1059.
- Khong T.Y. 2004 Placental vascular development and neonatal outcome. *Semin Neonatol* **9**: 255–263.
- Knuist, M., Bonsel, G.J., Zondervan H.A., Treffers P.E. 1998 Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. *Int J Gynecol Obstet* **61**: 127–133.
- Kofinas, A.D., Penry, M., Simon, N.V., Swain, M. 1992 Interrelationship and clinical significance of increased resistance in the uterine arteries in patients with hypertension or pre-eclampsia or both. *Am J Obstet Gynaecol* **166**: 601–606.
- Kok, J.H., Lya den Ouden, A. 1998 Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol* **105**: 162–168.
- Kurdi, W., Fayyad, A., Thakur, V., Harrington, K. 2004 Delayed normalization of uterine artery waveforms is not a benign phenomenon. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **117**: 20–23.
- Laake, P., Hjartåker, A., Thelle, D.S., Veierød, M.B. (red) 2007 *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetode*. 1. utgave, 1. opplag. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Langenveld, J., Buttinger, A., van der Post, J., Wolf, H., Mol, B.W. og Ganzevoort, W. 2011 Recurrence risk and prediction of a delivery under 34 weeks of gestation after a history of a severe hypertensive disorders. *BJOG* **118**: 589–595.

- Lees, C. 2000 Uterine artery Doppler: time to establish the ground rules. *Ultrasound Obstet Gynecol* **16**: 607–609.
- Levine, R.J., Karumanchi, S.A. 2005 Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* **48**: 372–386.
- Li, H., Gudnason, P., Olofsson, P., Dubiel, M., Gudmundsson, S. 2005 Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present only one-third of late third-trimester pre-eclamptic women. *Ultrasound Obstet Gynecol* **25**: 459–463.
- Lin, C.C., Santolaya-Forgas, J. 1998 Current concepts of fetal growth restriction. Part 1. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* **92**: 1044–55.
- Lindqvist, P.G., Molin, J. 2005 Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* **25**: 258–264.
- Lyll, F. 2003 Development of the utero-placental circulation: the role of carbon monoxide and nitric oxide in trophoblast invasion and spiral artery transformation. *Microsc Res Tech* **60**: 402–411.
- Lyll, F. 2006 Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **46**: 266–273.
- Maltau, J. M., Øian, P. 2004 Hypertensive komplikasjoner og sykdom hos mor i svangerskapet. I: Bergsjø, P., Maltau, J.M., Molne, K., Nesheim, B-I. (red). *Obstetrikk og gynekologi*. 1. utgave, s. 180–193. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Mann, J.R., McDermott, S., Griffith, M.I., Hardin, J., Gregg, A. 2011 Uncovering the complex relationship between pre-eclampsia, preterm birth and cerebral palsy. *Pediatr Perinat Epidemiol* **25**: 100–110.
- Marsal, K., Persson, P.H., Larsen, T., Lilja, H., Selbing, A., Sultan, B 1996 Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated fetal weights. *Acta Paediatr* **85**: 843–848.
- Marsal, K. 2002 Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* **14**: 127–135.
- Marsal, K. 2008 Avvikande fostertillväxt – intrauterin tillväxthämning, makrosomi. I: Hagberg, H., Marsal, K., Westgren, M. (red) *Obstetrik*. Upplaga 1:1, s. 361–373. Lund: Studentlitteratur.
- Marsal, K., Marcus, P. 2008 Ultralyddiagnostikk. I: Hagberg, H., Marsal, K., Westgren, M. (red) *Obstetrik*. Upplaga 1:1, s. 201–230. Lund: Studentlitteratur.
- Marsal, K. 2009 Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* **23**: 857–870.
- Matthiesen, L. 2008 Immunsystemet och graviditet. I: Hagberg, H., Marsal, K., Westgren, M. (red) *Obstetrik*. Upplaga 1:1, s. 83–90. Lund: Studentlitteratur.

- Maulik, D. (red) 2005 *Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2nd edition. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Mc Cowan, L.M.E., Buist, R.G., North, R.A., Gamble, G. 1996 Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* **103**: 123–129.
- Metcalfe, J., Romney, S.L., Ramsey, L.H., Reid, D.E., Burvell, C.S. 1955 Estimation of uterine blood flow in normal human pregnancy at term. *J Clin Invest* **34**: 1632–1638.
- Mires, G.J., Williams, F.L.R., Leslie, J., Howie, P.W. 1998 Assessment of uterine arterial notching as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* **179**: 1317–1323.
- Moffett-King, A. 2002 Natural killer cells and pregnancy. *Immunology* **2**: 656–664.
- Mogren, I., Högborg, U., Winkvist, A., Stenlund, H. 1999 Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* **10**: 518–522.
- Morris, J., Fay, R., Ellwood, D. 1998 Abnormal uterine artery waveforms in the second trimester are associated with adverse pregnancy outcome in high risk women. *J Matern Fetal Invest* **8**: 82–84.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP). 2000 The Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **183**: S1 – S22.
- Nelson, K.B. 2008 Causative factors in cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* **51**: 749–762.
- Nisell, H. 2008a Moderns fysiologi. I: Hagberg, H., Marsal, K., Westgren, M. (red) *Obstetrik*. Upplaga 1:1, s. 71–81. Lund: Studentlitteratur.
- Nisell, H. (2008b). Hypertoni under graviditet och preeklampsi. I: Hagberg, H., Marsal, K., Westren, M. (red) *Obstetrik*. Upplaga 1:1, s. 309–324. Lund: Studentlitteratur.
- Norges Forskningsråd (1995). *Bruk av ultralyd i svangerskap. Konsensuskonferanse*. Oslo.
- Noris, M., Perico, N., Remuzzi, G. 2005. Mechanisms of Disease: pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* **1**: 98–114.
- Norsk gynekologisk forening. (2008). *Veileder i fødselshjelp*. <http://www.legeforeningen.no/id/131068.0> (lest 120411).
- North, R.A., Ferrier, C., Long, D., Townend, K., Kincaid-Smith, P. 1994 Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* **83**: 378–386.

- Olofsson, P., Laurini, R.N., Marsal, K. 1993 A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **49**: 161–168.
- Oosterhof, H., Aarnoudse, J.G. 1992 Ultrasound pulsed Doppler studies of the uteroplacental circulation: The influence of sampling site and placenta implantation. *Gynecol Obstet Invest* **33**: 75–79.
- Oyelese, Y., Ananth, C.V. 2006 Placental abruption. *Obstet Gynecol* **108**: 1005–1016.
- Papageorgiou, A.T., Yu, C.K.H., Bindra, R., Pandis, G., Nicolaides, K.H. 2001 Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* **18**: 441–449.
- Papageorgiou, A.T., Leslie, K. 2007 Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* **19**: 103–109.
- Petrien, A., Sabin, C.(red) 2005 *Medical Statistics at a Glance*. 2nd edition. USA: Blackwell Publishing Ltd.
- Pijnenborg, R., Dixon, G., Robertson, W.B., Bronsens, I. 1980 Trophoblastic Invasion of Human Desidua From 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* **1**: 3–19.
- Pijnenborg, R., Bland, J.M., Robertson, W.B., Dixon, G. og Bronsens I. 1981 The pattern of interstitial trophoblastic invasion of the myometrium in early human pregnancy. *Placenta* **2**: 303–316.
- Pijnenborg, R., Bland, J.M., Robertson, W.B., Brosens, I. 1983 Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* **4**: 397–413.
- Pijnenborg, R., Vercruysse, L., Hanssens, M. 2006 The uterine spiral arteries in human pregnancy: Facts and controversies. *Placenta* **27**: 939–958.
- Prefumo, F., Bhide, A., Sairam, S., Penna, L., Hollis, B., Thilaganathan, B. 2004a Effect of parity on second-trimester uterine artery Doppler flow velocity and waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* **23**: 46–49.
- Prefumo, F., Güven, M., Ganapathy, R., Thilaganathan, B. 2004b The longitudinal variation in uterine artery blood flow pattern in relation to birth weight. *Obstet Gynecol* **103**: 764–768.
- Rasmussen, S., Irgens, L.M. 2003 Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* **101**: 575–583.
- Rasmussen, S., Albrechtsen, S., Irgens, L.M, Dalaker, K., Maartmann-Moe, H., Vlatkovic, L., Markestad, T. 2003 Risk factors of unexplained antepartum fetal death in Norway 1967–1998. *Early Hum Dev* **71**: 39–52.

- Ray, J.G., Burrows, R.F., Burrows, E.A., Vermeulen, M.J. 2001 MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in Pregnancy. *Early Hum Dev* **64**: 129–143.
- Reddy, U.M. 2007 Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol* **110**: 1151–1164.
- Reddy, U.M., Goldenberg, R., Silver, R., Smith, G.C.S., Pauli, R.M., Wapner, R.J., Gardosi, J., Pinar, H., Grafe, M., Kumpferminc, M., Hulthen Varli, I., Erwich, J.J.H.M., Fretts, R., Willinger, M. 2009 Stillbirth Classification - Developing an International Consensus for Research. *Obstet Gynecol* **114**: 901–914.
- Redman, C.W., Sargent, I.A. 2005 Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science* **308**: 1592–1594.
- Rey, E., Couturier, A. 1994 The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* **171**: 410–416.
- Ringdal, K. (red) 2007 *Enhet og mangfold, samfunnsvitenskapelig forskning og kvantitativ metode*. 2. utgave. Bergen: Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørge AS.
- Roberts, C.L., Algert, C.S., Morris, J.M., Ford, J.B., Henderson-Smart, D. J. 2005 Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *MJA* **182**: 332–335.
- Roberts, J.M., Cooper, D.W. 2001 Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* **357**: 53–56.
- Robertson, W.B., Brosens, I., Dixon, G. 1975 Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **5**: 47–65.
- Robertson, W.B., Khong, T.Y., Brosens, I., DeWolf, F., Sheppard, B.L., Bonnar, J. 1986 The placental bed biopsy: review from three European centres. *Am J Obstet Gynecol* **155**: 401–412.
- Robson, S.C., Ball, E., Lyall, F., Simpson, H., Ayis, S., Bulmer, J. 2001a Endovascular trophoblast invasion and spiral artery transformation: the “two- wave” theory revisited. *Placenta* **22**: A 25.
- Robson, S., Chan, A., Keane, R.J., Luke, C.G. 2001b Subsequent birth outcomes after an unexplained stillbirth: preliminary population-based retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynecol* **41**: 29–35.
- Roncaglia, N., Crippa, I., Locatelli, A., Cameroni, I., Orsenigo, F., Vergani, P., Ghidini A. 2008 Prediction of superimposed preeclampsia using uterine artery Doppler velocimetry in women with chronic hypertension. *Prenat Diagn* **28**: 710–714.
- Samueloff, A., Xenakis, E.M., Berkus, M.D., Huff, R.W., Langer, O. 1993 Recurrent stillbirth: significance and characteristics. *J Reprod Med* **38**: 883–886.

- Sand, O., Sjaastad, Ø.V., Haug, E. (red) 2005 Forplantningen og seksuallfysiologien. I: *Menneskets fysiologi*. 1. utgave, 3. opplag, s. 524–566. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Saudan, P., Brown, M.A., Buddle, M.L., Jones, M. 1998 Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* **105**: 1177–1184.
- Sekizuka, N., Hasegawa, I., Takakuwa, K., Tanaka, K. 1997 Scoring of uterine artery flow velocity waveforms in the assessment of fetal growth restriction and/or pregnancy-induced hypertension. *Matern Fetal Invest* **7**: 197–200.
- Sibai, B.M., Abdella T.N., Anderson, G.D. 1983 Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* **61**: 571–576.
- Sibai B.M. 1991 Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* **78**: 451–461.
- Sibai, B.M., Frangieh, A. 1995 Maternal adaption to pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* **7**: 420–426.
- Sibai, B.M. 1996 Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* **335**: 257–265.
- Sibai, B.M., Lindheimer, M., Hauth, J., Caritis, S., VanDorsten, P., Klebanoff, M., MacPherson, C., Landon, M., Miodovnic, M., Paul, R., Meis, P., Dombrowski, M. 1998 Risk factors for preeclampsia, abruption placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* **339**: 667–671.
- Sibai, B.M. 2002 Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* **100**: 369–377.
- Sibai, B.M. 2003 Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* **102**: 181–192.
- Sibai, B.M., Caritis, S., Hauth, J. 2003 What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* **27**: 239–246.
- Sibai, B., Dekker, G., Kupferninc, M. 2005 Pre-eclampsia. *Lancet* **365**: 785–799.
- Silver, R. M. 2007 Fetal Death. *Obstet Gynecol* **109**: 153–167.
- Snijders, R.J.M., Sherrod, C., Gosden, C.M., Nicolaides, K.H. 1993 Fetal growth retardation: Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* **168**: 547–555.
- Sosial- og helsedirektoratet 2004 *Veiledende retningslinjer for bruk av ultralyd i svangerskapet med utfyllende kommentatrer*, IS-23 Oslo.
- Sosial- og helsedirektoratet 2005 *Nasjonale faglige retningslinjer for svangerskapsomsorgen*, IS-1179 Oslo.
- Staff, A. C. 2011 Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Womens Cardiovascular Health* **1**: 28–42.

- Steel, S.A., Pearce, J.M., McParland, P., Chamberlain, G.V.P. 1990 Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* **335**: 1548–1551.
- Tekay, A., Campbell, S. 2000 Doppler Ultrasonography in Obstetrics. I: Callen (red) *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 4th Edition, s. 677–723. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders company.
- Tikkanen, M., Nuutila, M., Hiilesmaa, V., Paavolainen, J., Ylikorkala, O. 2006 Clinical presentation and risk factors of placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* **85**: 700–705.
- Toivonen, S., Heinonen, S., Anttila, M., Kosma, V-M., Saarikoski, S. 2004 Obstetric prognosis after placental abruption. *Fetal Diagn Ther* **19**: 336–341.
- Tunon, K., Eik-Nes, S.H., Grøttum, P. 1996 A comparison between ultrasound and a reliable last menstrual period as predictors of day of delivery in 15000 examinations. *Ultrasound Obstet Gynecol* **8**: 178–185.
- Vainio, M., Kujansuu, E., Iso-Mustajärvi, M., Mäenpää, J. 2002 Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* **109**: 161–167.
- Vainio, M., Kujansuu, E., Koivisto, A-M., Mäenpää, J. 2005 Bilateral notching of uterine arteries at 12–14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* **84**: 1062–1067.
- Valensise, H., Vasapollo, B., Gagliardi, G., Novelli, G.P. 2008 Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* **52**: 873–880.
- Vatten, L.J., Skjærven, R. 2004 Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* **111**: 298–302.
- Vigil-De Gracia, P., Montufar-Rueda, C., Smith, A. 2004 Pregnancy and severe chronic hypertension: maternal outcome. *Hypertension* **23**: 285–293.
- Voigt, H.J., Becker, V. 1992 Doppler flow measurements and histomorphology of placental bed in uteroplacental insufficiency. *J Perinat Med* **20**: 139–147.
- Vøllestad, N. 2008 *Tabellanalyser*. UiO: Institutt for helse og samfunn, avdeling for helsefag (forelesning 10.04.2008).
- Weldner, B-M. (red) 1998 *Ultraljud obstetrik och gynekologi*. Lund: Studentlitteratur
- World Health Organization (WHO) 1995 The OBSQUID Project: quality development in perinatal care, final report. *Publ Eur Serv*
- World Health Organization (WHO) 2002 Antenatal Care Randomized trial: manual Implementation of the new model. Geneva.

Yu, C.K.H., Khouri, O., Onwudiwe, N., Spiliopoulos, Y., Nicolaides, K.H. 2008 Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* **31**: 310–313.

Zimmermann, P., Eiriö, V., Koskinen, J. Kujansuu, E., Ranta, T. 1997 Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* **9**: 330–338.

Ødegaard, S., Gilja, O.H., Matre, K. 2009 *Innføring i abdominal ultrasonografi*. Bergen: Fagbokforlag.

Vedlegg

ULTRALYDDIAGNOSTIKK ULLEVÅL UNIVERSITETSSYKEHUS 0407 Oslo			Adresse: _____			Fødselsnr.: _____		
Navn: _____			Sikker? <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEI			Regelm.? <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEI		
Interval: _____			P-pille siste 6 mnd. før grav.? <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEI			Termin Nægele _____		
Gravida _____	Para _____	Ab _____	Tidl. mis-danninger? <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEI	Røyker? <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEI	TALL _____	Vekt tidl. fødte (g):	1 _____	2 _____
Henvist av dr. _____			Blødning i grav. <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEI			Tidligere komplikasjoner? <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEI		
			Ultralød tidl. i grav. <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEI			Risikofaktorer: _____		
Grunn for henvisning: _____								

MAD ± 2 SD

BPD ± 2 SD

US DATO	FULLGÅTT UKE/DAG	CRL	BPD	MAD	ATD	FEMUR	VEKT	VEKST %	LEIE	US AV	KOMMENTAR

Avvik fra normalvekt (%)

FØTAL ANATOMI	IKKE PÅVIST PATOLOGI
Kranium	
Hjerne-, ventrikler	
Ryggsøyte	
Halsregion	
Hjerte	
Mage-, tarmsystem	
Nyrer	
Urinblære	
Kropp	
Ekstremiteter	
Fostervann	
TVILLINGER?	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEI

US DATO _____

FULLGÅTT UKE/DAG _____

CRL _____

BPD _____

MAD _____

ATD _____

FEMUR _____

VEKT _____

VEKST % _____

LEIE _____

US AV _____

KOMMENTAR _____

Termin ultralyd (TUL) _____

Overtid fra den _____

